

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

CT/JP 03/07010

03.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日  
Date of Application:

2002年 7月18日

REC'D 18 JUL 2003

出願番号  
Application Number:

特願2002-209373

[ST.10/C]:

[JP 2002-209373]

出願人  
Applicant(s):

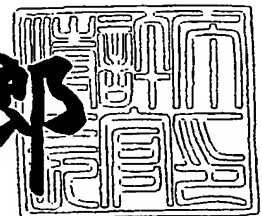
エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3053053

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願  
【整理番号】 EP02YTG181  
【提出日】 平成14年 7月18日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D473/00  
A61K 31/522

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 2-46-2 パークヒルズやまのい  
ソフィア館 705号  
【氏名】 吉川 誠二

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県土浦市並木 1-8-19 ドルチェ・アイ 202  
【氏名】 江守 英太

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 3-25-2-205  
【氏名】 松浦 史義

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県土浦市乙戸南 2-20-22  
【氏名】 クラーク リチャード

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県牛久市栄町 2-35-12  
【氏名】 生田 博憲

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 4-9-10 ライフスクエア手代木  
F-205  
【氏名】 吉良 和信

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県土浦市大字常名 820-1  
【氏名】 安田 信之

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市田宮2丁目39番1号エステスクエア3-406

【氏名】 長倉 廷

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻3丁目19-1 パークヒル吾妻3-304

【氏名】 山崎 一斗

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東2-2-1シャトー東201

【氏名】 井上 敬

## 【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

## 【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-166069

【出願日】 平成14年 6月 6日

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

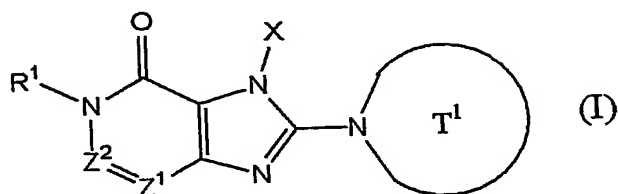
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規縮合イミダゾール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、 $T^1$  は環中2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である6～12員複素環を意味する；

$X$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

また、 $X$ は $T^1$ 中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

$Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、



$C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。

ただし、① $R^1$ および $R^2$ がともに水素原子である場合、② $R^2$ が水酸基である場合は除く。

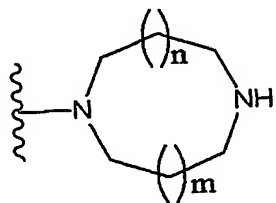
#### <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-NR^{B4}-R^{B5}$ (式中、 $R^{B4}$ および $R^{B5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B6}$ (式中、 $R^{B6}$ は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジニル基を意味する。)で表わされる基および式 $-CO-R^B-R^{B2}$ (式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子、式 $-NR^{B3}-$ を意味し、 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。)で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

#### 【請求項2】

$T^1$ が置換基を有していてもよい式

#### 【化2】



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる

基である請求項1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項3】

$T^1$  が置換基を有していてもよい1-ピペラジニル基である請求項1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項4】

$T^1$  が1-ピペラジニル基である請求項1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項5】

Xが式 $-X^1-X^2$ （式中、 $X^1$ は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項6】

Xが2-ブチン-1-イル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項7】

Xがメチル基、エチル基および塩素原子からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいアリル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項8】

Xがメチル基およびエチル基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいアリル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項9】

Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項10】

Xが置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1～4いずれか1項記載

の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 11】

X が水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および  $C_2-7$  アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基をフェニル基の 2 位に有していてもよいフェニル基である請求項 1～4 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 12】

$Z^1$  が窒素原子であり、 $Z^2$  が式  $-CR^2=$  (式中、 $R^2$  は請求項 1 記載の  $R^2$  と同意義を意味する。) で表わされる基である請求項 1～11 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 13】

$Z^2$  が窒素原子であり、 $Z^1$  が式  $-CR^2=$  (式中、 $R^2$  は請求項 1 記載の  $R^2$  と同意義を意味する。) で表わされる基である請求項 1～11 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 14】

$R^1$  が水素原子ではない請求項 1～13 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 15】

$R^2$  が水素原子ではない請求項 1～13 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 16】

$A^1$  が単結合、酸素原子、硫黄原子または式  $-NR^A-$  (式中、 $R^A$  は請求項 1 記載の  $R^A$  と同意義を意味する。) である請求項 1～15 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 17】

$A^2$  が水素原子、シアノ基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-8$  シクロアルキル基または  $C_6-10$  アリール基 (ただし、 $A^2$  は請求項 1 記載の置換基 B 群からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい。) である請求項 1～16 いず

れか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項18】

$R^2$  が式  $-A^{02}-A^{1a}$  (式中、 $A^{02}$  は酸素原子または硫黄原子を意味し、 $A^{1a}$  は、置換基  $B^a$  群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基  $B^a$  群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基) である請求項1～17いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

<置換基  $B^a$  群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、式  $-CO-R^{B6}$  (式中、 $R^{B6}$  は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。) で表わされる基および式  $-CO-R^{B2}-R^{B2}$  (式中、 $R^B$  は単結合、酸素原子、式  $-NR^{B3}-$  を意味し、 $R^{B2}$  および  $R^{B3}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群。

【請求項19】

$A^{1a}$  が、請求項18記載の置換基  $B^a$  群からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または請求項18記載の置換基  $B^a$  群からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基) である請求項18記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項20】

置換基  $B^a$  群が  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、またはカルボキシ基である請求項18または19記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項21】

$A^{02}$  が酸素原子である請求項18～20いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項22】

$R^2$  がシアノ基である請求項1～17いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項23】

$R^1$  が式  $-A^{01}-A^1-A^2$  (式中、 $A^2$  および  $A^1$  は、請求項 1 記載の  $A^2$  および  $A^1$  とそれぞれ同意義を意味し、 $A^{01}$  は、請求項 1 記載の置換基 B 群からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。) で表わされる基または式  $-A^2$  (式中、 $A^2$  は、請求項 1 記載の  $A^2$  と同意義を意味する。) で表わされる基である、請求項 1～18 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 24】

$R^1$  がメチル基である、請求項 1～23 いずれか 1 項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項 25】 請求項 1 記載の化合物を含有してなるジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤。

【請求項 26】 請求項 1 記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

【請求項 27】 請求項 1 記載の化合物を含有してなる糖尿病疾患の予防または治療剤。

【請求項 28】 請求項 1 記載の化合物を含有してなる糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤あるいは抗リウマチ剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、DPP IV 阻害作用を有する新規化合物に関する物であり、特に DPP IV 阻害剤として有用な新規縮合イミダゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

ジペプチジルペプチダーゼ I V (Dipeptidyl peptidase-IV: DPP IV) は、ポリペプチド鎖の遊離 N 末端から  $-X-Pro$  (X はいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの 1 種である。食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つま

り、インクレチン (GLP-1 ; Glucagon-Like Peptide-1 and GIP; Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) は、DPP IVによって、速やかに分解、不活性化される。このDPP IVによる分解を抑制することで、インクレチン (GLP-1 及び GIP) による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている。(Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31) 。また、GLP-1 が食欲、摂食量抑制効果への関与、またGLP-1 の膵β細胞の分化、増殖促進作用にもとづくβ細胞保護作用も明らかにされている。これらのことよりDPP IV阻害剤が、肥満、糖尿病などのGLP-1、GIP が関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。

#### 【0003】

さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼIVの関連性が報告されており、これらのことからDPP IV阻害がそれらの治療剤となりうるものと期待できる。

- (1) AIDSの予防、治療剤 (Science, 262, 2045-2050, 1993.)
- (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤 (Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.)
- (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.)
- (4) 糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤 (Diabetes, 47, 1663-1670, 1998, Life Sci;66(2):91-103, 2000)
- (5) 血管新生の予防、治療剤 (Agents and actions, 32, 125-127, 1991.)
- (6) 不妊症の予防、治療剤 (W000/56296)
- (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤 (2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.)
- (8) ガンの予防、治療剤 (Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8, J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6)

#### 【0004】

DPP IV阻害剤としては、米国公開2001020006号、米国特許6, 303, 661号、米国特許6, 011, 155号、米国特許5543396号

、WO02/02560、WO00/34241、WO99/61431、WO99/67279、WO97/40832、WO95/29691等が開示があるが、ヒポキサンチン骨格またはイミダゾピリダジノン骨格を有するDPPIV阻害剤は知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

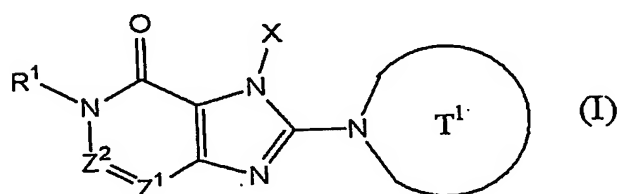
上記のごとく、医薬として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れたDPPIV阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物を探索し、見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体またはイミダゾピリダジノン誘導体をはじめとする新規な縮合イミダゾール誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が優れたDPPIV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明の特徴は、

<1>一般式

【化3】



〔式中、 $T^1$  は環中 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 6～12 員複素環を意味する；

X は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール  $C_{1-6}$

アルキル基を意味する；

また、Xは $T^1$ 中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

$Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。

ただし、① $R^1$ および $R^2$ がともに水素原子である場合、② $R^2$ が水酸基である場合は除く。

#### <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-NR^{B4}-R^{B5}$ （式中、 $R^{B4}$ および $R^{B5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基、式 $-CO-R^{B6}$ （式中、 $R^{B6}$ は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジニル基を意味する。）で表わされる基および式 $-CO-R^B-R^{B2}$ （式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子、式 $-NR^{B3}-$ を意味し、 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ

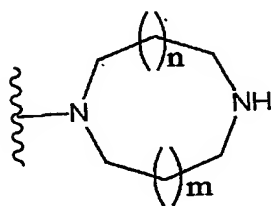


独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。)で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<2>

$T^1$ が置換基を有していてもよい式

【化4】



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基である前記<1>記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<3>

$T^1$ が置換基を有していてもよい1-ピペラジニル基である前記<1>記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<4>

$T^1$ が1-ピペラジニル基である前記<1>記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<5>

$X$ が式 $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$ は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する;  $X^2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<6>

$X$ が2-ブチン-1-イル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

## &lt;7&gt;

Xがメチル基、エチル基および塩素原子からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいアリル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;8&gt;

Xがメチル基およびエチル基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいアリル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;9&gt;

Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;10&gt;

Xが置換基を有していてもよいフェニル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;11&gt;

Xが水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基をフェニル基の2位に有していてもよいフェニル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;12&gt;

Z<sup>1</sup>が窒素原子であり、Z<sup>2</sup>が式-CR<sup>2</sup>=（式中、R<sup>2</sup>は前記<1>記載のR<sup>2</sup>と同意義を意味する。）で表わされる基である前記<1>～<11>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;13&gt;

Z<sup>2</sup>が窒素原子であり、Z<sup>1</sup>が式-CR<sup>2</sup>=（式中、R<sup>2</sup>は前記<1>記載のR<sup>2</sup>と同意義を意味する。）で表わされる基である前記<1>～<11>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;14&gt;

$R^1$  が水素原子ではない前記<1>~<13>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<15>

$R^2$  が水素原子ではない前記<1>~<13>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<16>

$A^1$  が単結合、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^A-$ （式中、 $R^A$ は前記<1>記載の $R^A$ と同意義を意味する。）である前記<1>~<15>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<17>

$A^2$  が水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基（ただし、 $A^2$ は前記<1>記載の置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。）である前記<1>~<16>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<18>

$R^2$  が式 $-A^{02}-A^{1a}$ （式中、 $A^{02}$ は酸素原子または硫黄原子を意味し、 $A^{1a}$ は、置換基B a群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基B a群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基）である前記<1>~<17>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

<置換基B a群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、式 $-CO-R^{B6}$ （式中、 $R^{B6}$ は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。）で表わされる基および式 $-CO-R^B-R^{B2}$ （式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子、式 $-NR^{B3}-$ を意味し、 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群；

<19>

$A^{1a}$  が、前記<18>記載の置換基B a群からなる群から選ばれる1個の基を

有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または前記<18>記載の置換基B a群からなる群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基)である前記<18>記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<20>

置換基B a群が $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、またはカルボキシル基である前記<18>または<19>記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<21>

$A^{02}$ が酸素原子である前記<18>~<20>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<22>

$R^2$ がシアノ基である前記<1>~<17>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<23>

$R^1$ が式 $-A^{01}-A^1-A^2$  (式中、 $A^2$ および $A^1$ は、前記<1>記載の $A^2$ および $A^1$ とそれぞれ同意義を意味し、 $A^{01}$ は、前記<1>記載の置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。)で表わされる基または式 $-A^2$  (式中、 $A^2$ は、前記<1>記載の $A^2$ と同意義を意味する。)で表わされる基である、前記<1>~<18>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<24>

$R^1$ がメチル基である、前記<1>~<23>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<25>前記<1>~<24>いずれか1記載の化合物を含有してなるジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤;

<26>前記<1>~<24>いずれか1記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物;

<27>前記<1>~<24>いずれか1記載の化合物を含有してなる糖尿病疾患の予防または治療剤;

<28>前記<1>～<24>いずれか1記載の化合物を含有してなる糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤あるいは抗リウマチ剤、などに関する。

#### 【0006】

以下に、本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

#### 【0007】

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一または混合物であってもよく、また、無水物であっても水和物であってもどちらでもよい。

また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

#### 【0008】

本願明細書において表わされる「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチルー1-プロピル基、2-メチルー2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘ

キシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

#### 【0009】

本願明細書において表わされる「 $C_{2-6}$ アルケニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

#### 【0010】

本願明細書において表わされる「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

#### 【0011】

本明細書中において表される「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチニル基などが挙げられる。

#### 【0012】

本明細書中において表わされる「 $C_{1-6}$ アルキレン基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1,2-エチレン基、2,2-エチレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

#### 【0013】

本明細書中において「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」とは前記定義の「C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

#### 【0014】

本明細書中において表される「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-1-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

#### 【0015】

本明細書中において表される「C<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基」とは前記定義の「C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチル

チオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2,3-ジメチル-2-ブチルチオ基等があげられる。

## 【0016】

本明細書中において表わされる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

## 【0017】

本明細書中において表される「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

## 【0018】

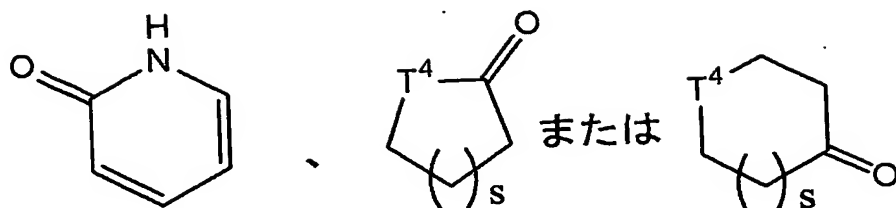
本明細書中において表わされる「4～8員ヘテロ環式基」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1から2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- ⑤単環式である非芳香族性の環式基を意味する。

この「4～8員ヘテロ環式基」における「4～8員ヘテロ環」とは具体的には例えば、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、アゼチジン環、  
式



【化5】



(式中、 $s$  は1～3の整数を意味し、 $T^4$  はメチレン基、酸素原子または式-N $T^5$ - (式中、 $T^5$  は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。) で表わされる環などが挙げられ、「4～8員ヘテロ環式基」とは、この「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」として好ましくは1-ピロリジニル基、1-モルフォニル基、1-ピペリジニル基またはジヒドロフラン-2-オン-1-イル基である。

【0019】

本明細書中において表される「 $C_{6-10}$ アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

【0020】

本明細書中において表される「5～10員ヘテロアリール基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし10であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味する。この「5～10員ヘテロアリール基」における

「5～10員芳香族ヘテロ環」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし10であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリ

ジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などが挙げられる。「5～10員ヘテロアリール基」とは、この「5～10員芳香族ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

#### 【0021】

本明細書中において表わされる「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

#### 【0022】

本明細書中において表わされる「5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

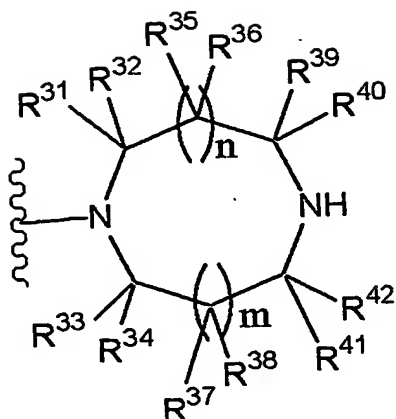
#### 【0023】

本明細書中において表わされる「環中2個の窒素原子を含む単環式または二環式である6～12員複素環」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が6ないし12であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に2個の窒素原子を含有し、
- ③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式

【化 6】



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31}$ ないし $R^{42}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を意味する。 $R^{31}$ ないし $R^{42}$ におけるいずれか2つは一緒になって $C_{1-6}$ アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

【0024】

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは具体的には例えば、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) アミノ基；

(10) 式 $-T^2-T^3$  (式中、 $T^2$ は、単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$

、式 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{T}}$ —または式 $-\text{NR}^{\text{T}}-\text{SO}_2-$ で表わされる基を意味し、 $\text{T}^3$ および $\text{R}^{\text{T}}$ は、それぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $\text{T}^3$ および $\text{R}^{\text{T}}$ はそれぞれ独立して下記置換基T群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

#### <置換基T群>

置換基T群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基および $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基で表わされる基からなる群。)で表わされる基など置換基をあげることができる。

#### 【0025】

本発明における「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

#### 【0026】

## [一般合成方法]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

## 【0027】

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 $R^{31} \sim R^{42}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $X$ 、 $A^2$ 、 $R^2$ 、 $R^A$  および  $T^1$  は、前記定義と同意義を意味する。 $U^1$  および  $Ha1$  はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。 $Pro1$ 、 $Pro2$  および  $Pro3$  は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などのアミノ基の保護基を示す。 $U^2$  は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基、式  $-B(OH)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル基、式  $-Sn(R^Z)_3$  (式中、 $R^Z$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

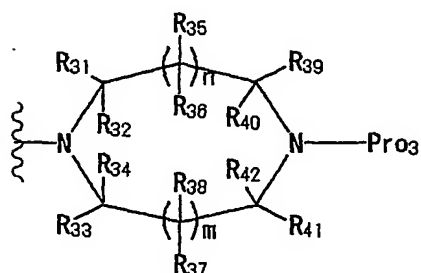
$R^{20}$  は、式  $-NR^A R^2$  (式中、 $R^A$  および  $R^2$  はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表わされる基、または置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基 (例えば1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基など) を意味する。

$R^{21}$  は式  $-A^{01}-A^2-A^3$ 、または式  $-A^3$  (式中、 $A^{01}$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  は前記定義と同意義を意味する。) で表わされる基を意味する。

$M$  は、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^Z)_3$  (式中、 $R^Z$  は前記定義と同意義を意味する。) などを意味する。

$T^{1a}$  は式

## 【化7】

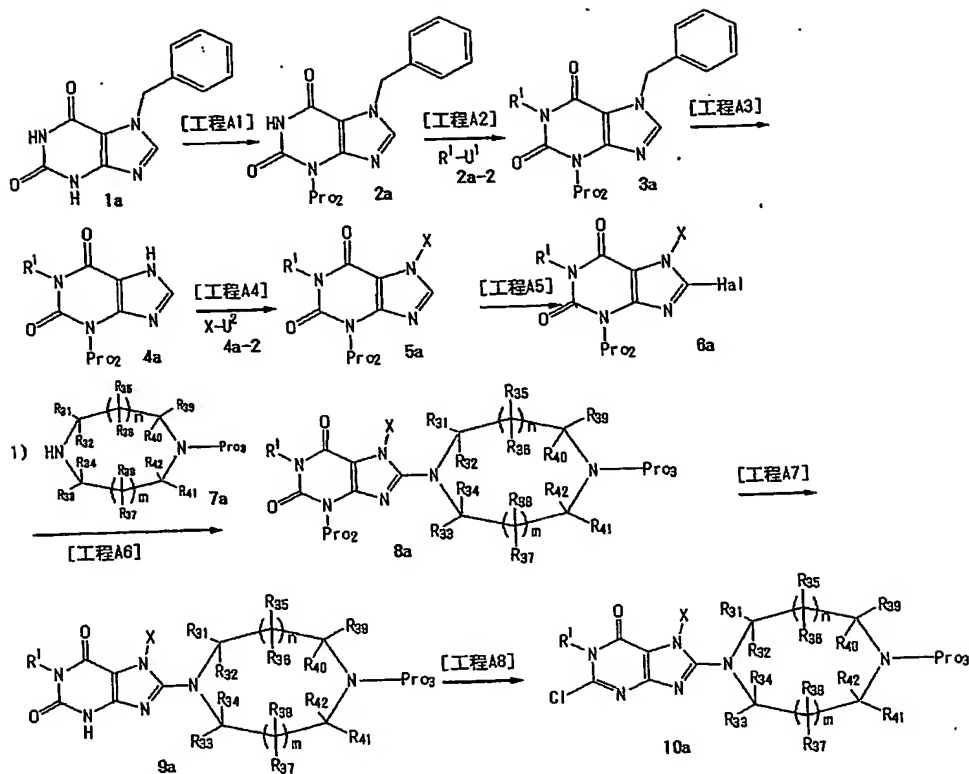


で表わされる基を意味する。

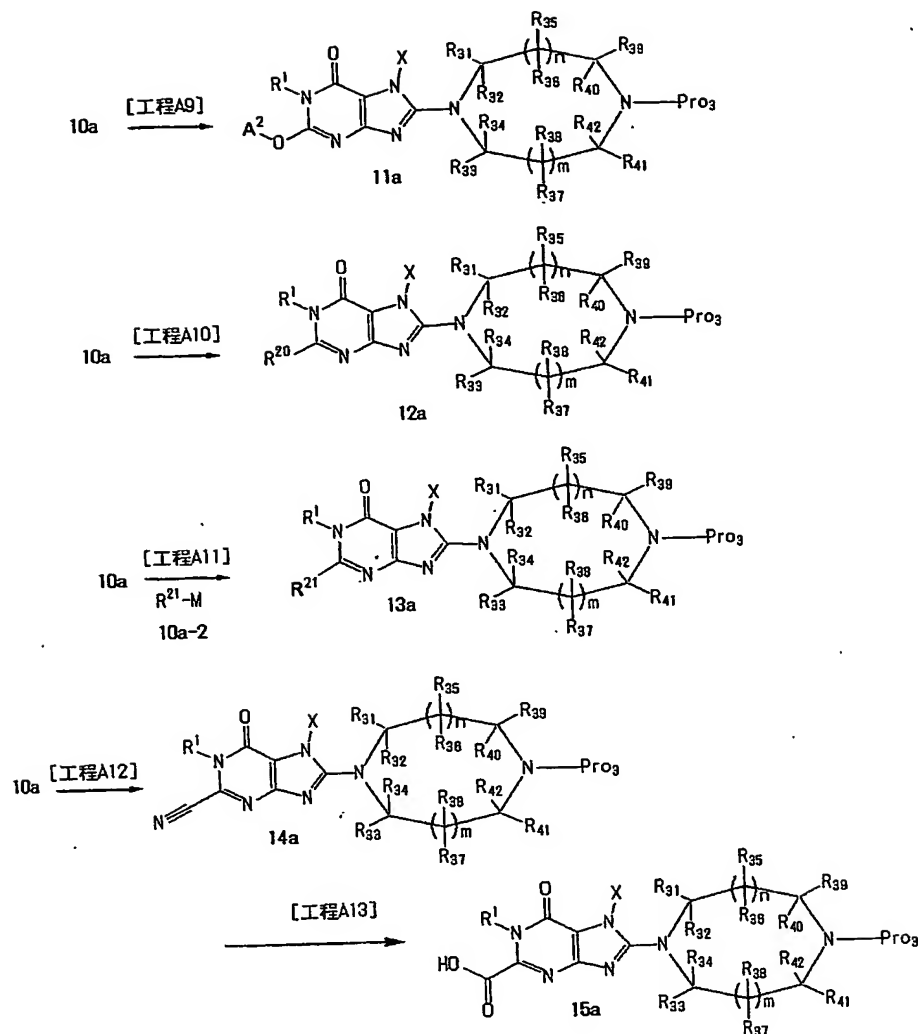
【0028】

製造方法A

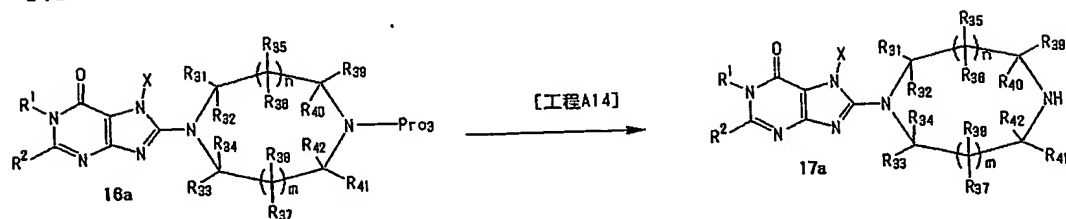
【化8】



## 【化 9】



## 【化 10】



## 【0029】

## 【工程A1】

化合物(1a) [CAS No. 56160-64-6]とアミノ基保護試薬を反応させることにより、化合物(1a)の3位のアミノ基に保護基を導入し、式(2a)の化合物を得る工程である。

アミノ基保護試薬としては、一般的にアミノ基への保護基の導入に用いられ試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。反応条件は、用いるアミノ基保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

反応溶媒は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができる。反応中、塩基を加えても加えなくても行うことができ、塩基としては例えば、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で行うことができる。

【0030】

[工程A2]

化合物(2a)と化合物(2a-2)を置換反応させることにより、化合物(2a)の化合物の1位の窒素原子に置換基を導入し、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、式 $R^1-U^1$ (式中、 $R^1$ および $U^1$ は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。)で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげるることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0



℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【工程A3】

化合物(3a)の7位のアミノ基のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件は、N-ベンジル基のベンジル基の脱離反応に一般的に用いられている条件を用いることができる。具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【工程A4】

化合物(4a)と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(4a)の化合物の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【0031】

導入するXが置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換基を

有していてもよい5～10員ヘテロアリール基の場合、化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。

この場合、ジクロロメタン、クロロフォルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0032】

【工程A5】

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。

ハロゲン化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0033】

【工程A6】

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(6a)および(7a)を混合し、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【工程A7】

化合物(8a)の3位のアミノ基の保護基を脱保護により、化合物(9a)を

得る工程である。反応条件は、脱離させるアミノ基の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

また、保護基がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等の試薬を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

#### [工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、オキシ塩化リン等の溶媒を0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

尚、Pro3が $\alpha$ -ブトキシカルボニル基のように、オキシ塩化リンを用いる条件で脱保護されてしまう場合、再び、Pro3を用いて保護基導入を行う。保護の条件としては特に制限されるものではないが、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、 $\alpha$ -ブトキシカルボニルアンヒドリド等の試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

#### [工程A9]

化合物(10a)にアルコール( $A^2OH$ )を反応させ、化合物(11a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒ

ドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、または非存在下0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

【0034】

〔工程A10〕

化合物(10a)にアミン( $A^2(R^A)NH$ など)を反応させ、化合物(12a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0035】

〔工程A11〕

化合物(10a)と化合物(10a-2)を、パラジウム触媒存在下反応させ、化合物(13a)を得る工程である。

アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシ

リルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等のパラジウム触媒、オルトトリルホスフィン、ジフェニルフォスフィノフェロセン等の有機リン系リガンド、ヨウ化銅等の金属塩の存在下、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0036】

[工程A12]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。

反応の条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0037】

[工程A13]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基の水溶液を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0038】

[工程A14]

化合物(16a)のPro3を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。

化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(13a)、(1

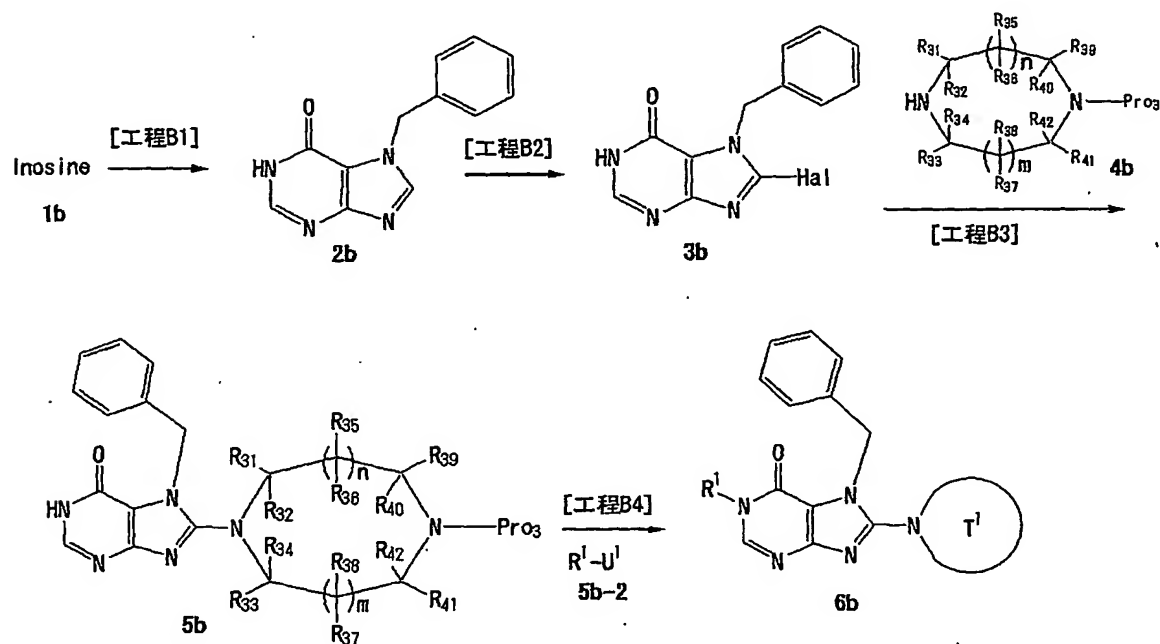
4a)、(15a)などを用いることができる。

Pro3の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えばt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

【0039】

# 製造方法B

【化11】



【0040】

【工程B1】

化合物(1b)をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物(2b)の化合物を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、濃塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。

## [工程B2]

化合物(2b)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(3b)を得る工程である

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A5]の条件と同様に行う。

【0041】

## [工程B3]

化合物(3b)に化合物(4b)を反応させ、化合物(5b)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

【0042】

## [工程B4]

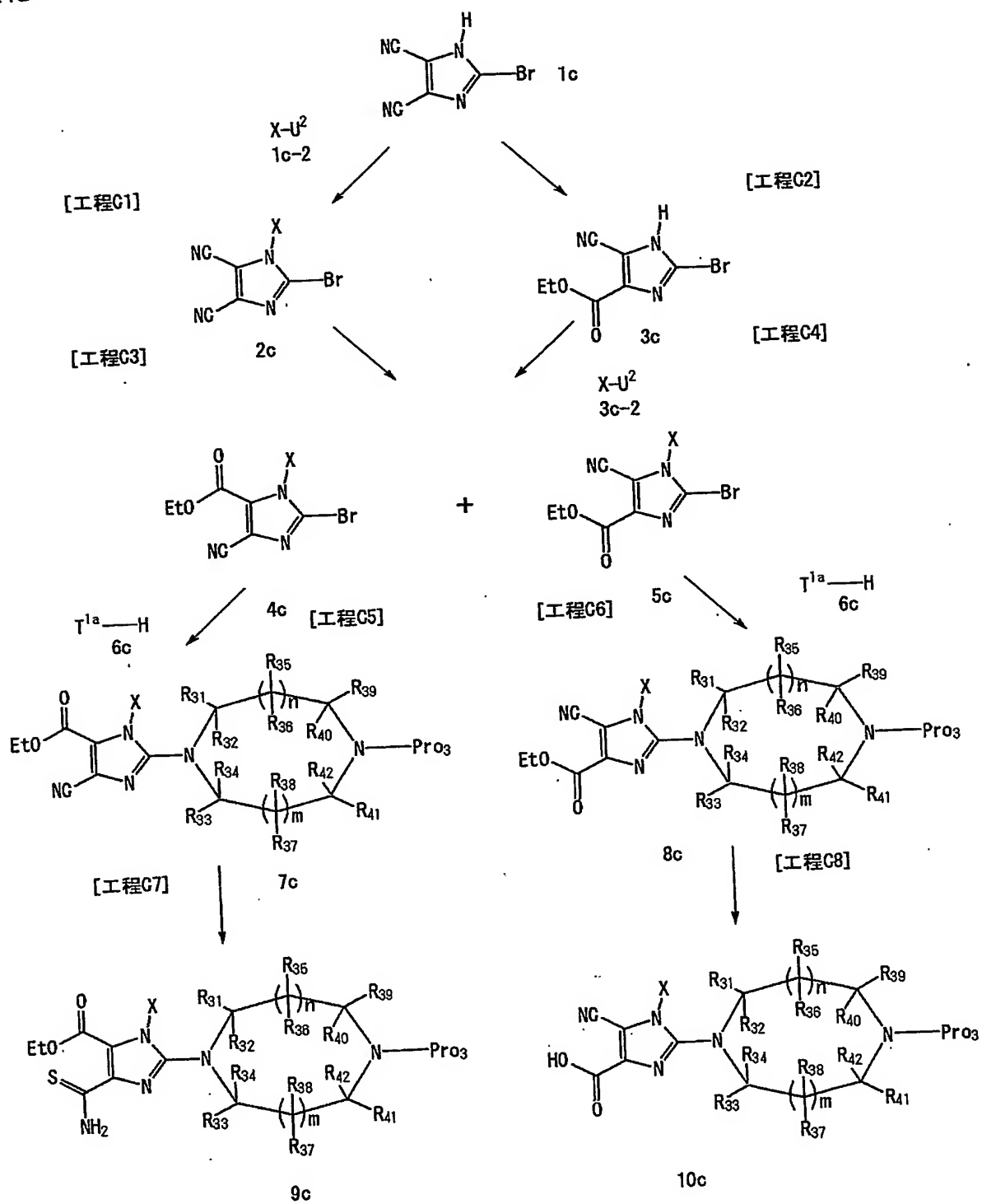
化合物(5b)の1位をアルキル化した後にPro3を脱保護し、化合物(6b)を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A2]の条件と同様に行う。Pro3の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えばt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

【0043】

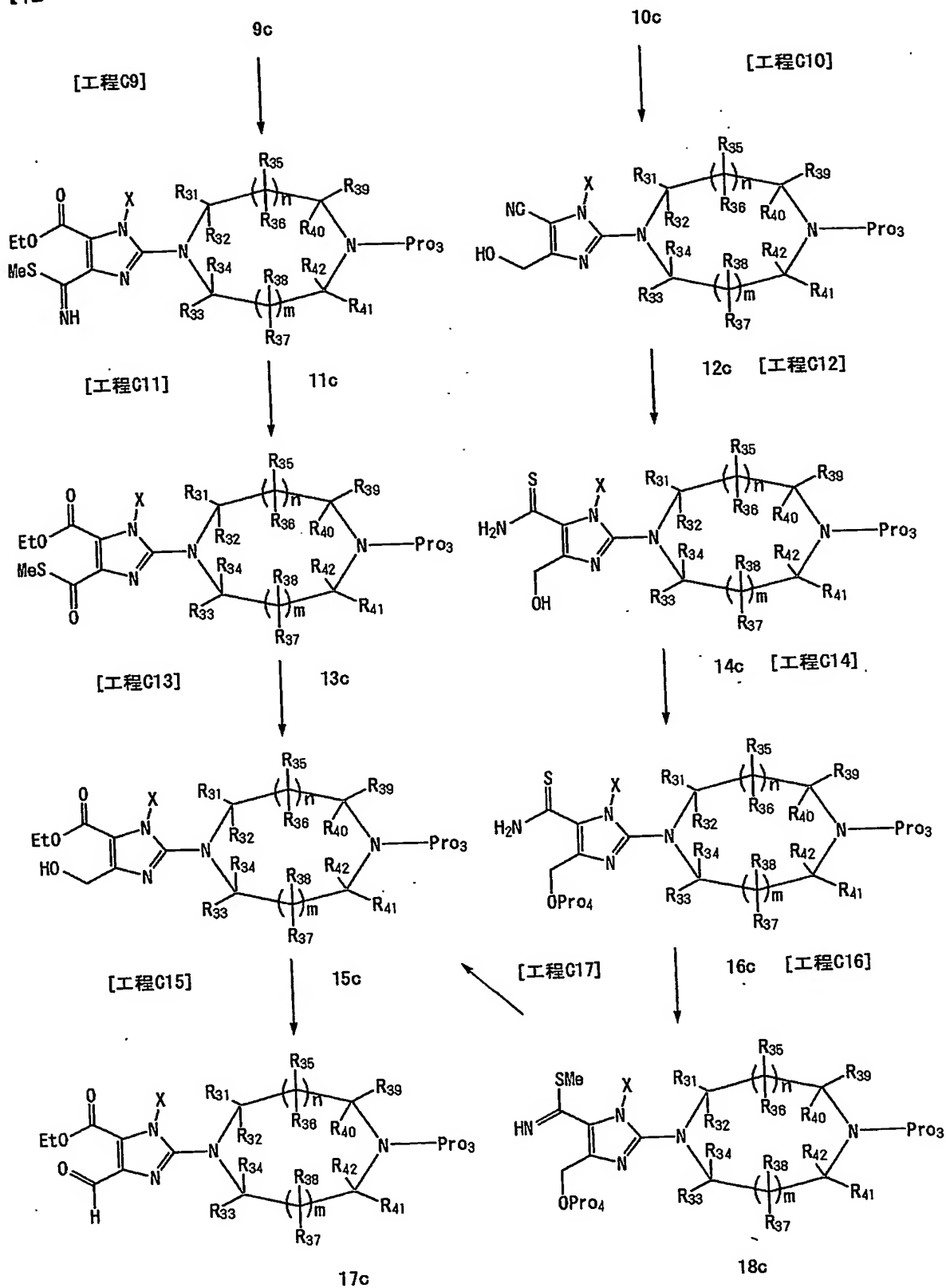
## 製造方法C

【化12】

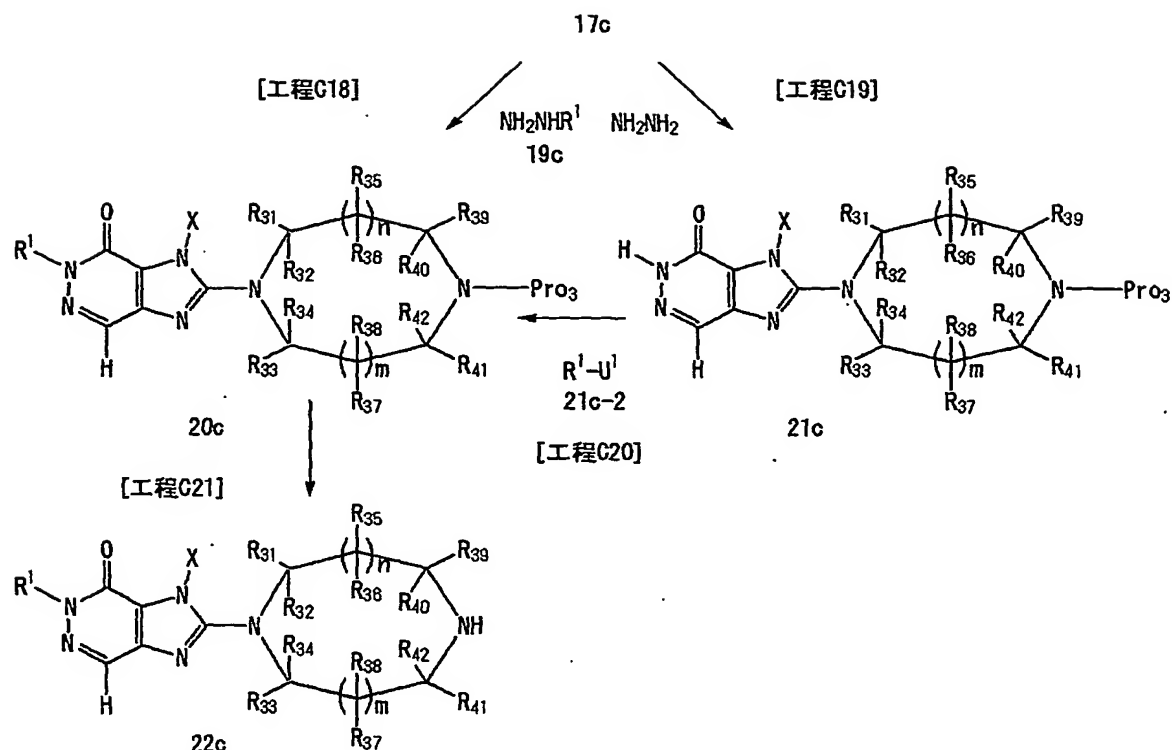




【化 1 3】



## 【化 1 4】



〔式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Pro4 は  $\text{t}$ -ブチルジメチルシリル基、 $\text{t}$ -ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。〕

## 【0044】

## 【工程C1】

化合物(1c)と化合物(1c-2)を置換反応させることにより、化合物(2c)を得る工程である。

化合物(1c-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A4、式(5a)に準ずる。

## 【0045】

## 【工程C2】

化合物(1c)にエタノールを作用させ、化合物(3c)を得る工程である。  
 反応条件としては、特に制限される物ではないが、エタノール中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流することが好ましい。

【0046】

〔工程C3〕

化合物(2c)にエタノールを反応させ、化合物(4c)および(5c)を得ることである。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Cの工程C2、式(3c)に準ずる。

【0047】

〔工程C4〕

化合物(3c)と化合物(3c-2)を置換反応させることにより、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。

化合物(1c-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A4、式(5a)に準ずる。

【0048】

〔工程C5〕

化合物(4c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(7c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(4c)および(6c)を混合し、0℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0049】

## [工程C6]

化合物(5c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(8c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Cの工程C5、式(7c)に準ずる。

【0050】

## [工程C7]

化合物(7c)のチオアミド化により、化合物(9c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、またはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、硫化水素等を、0℃から150℃の温度で、作用させることができる。

【0051】

## [工程C8]

化合物(8c)の加水分解反応により、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を、0℃から100℃の温度で、作用させ、反応を行うことができる。

【0052】

## [工程C9]

化合物(9c)のメチル化により、化合物(11c)を得る工程である。

メチル化反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、テトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウムを、0℃から50℃の温度で作用させるか、またはアセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソ

プロピルエチルアミン等の塩基の存在下、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜磷酸トリメチル等のメチル化剤を、0℃から100℃の温度で作用させ、反応を行うことができる。

【0053】

[工程C10]

化合物(10c)を還元することにより、化合物(12c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体を、-78℃から35℃の温度で作用させるか、または1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、-78℃から20℃の温度で、クロロギ酸イソブチル等の活性化剤を作用させた後、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を、-78℃から35℃の温度で作用させ、反応を行うことができる。

【0054】

[工程C11]

化合物(11c)を加水分解することにより、化合物(13c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0055】

## [工程C12]

化合物(12c)のチオアミド化により、化合物(14c)を得る工程である

。反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Cの工程C7、式(9c)に準ずる。

[0056]

## [工程C13]

化合物(13c)を還元することにより、化合物(15c)を得る工程である

。還元反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。

[0057]

## [工程C14]

化合物(14c)を保護することにより、化合物(16c)を得る工程である

。保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、イミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、t-ブチルジメチルクロロシラン、t-ブチルクロロジフェニルシラン等のシリル化剤を用いて、反応を行うことができる。

[0058]

## [工程C15]

化合物(15c)を酸化することにより、化合物(17c)を得る工程である

酸化反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、二酸化マンガ、クロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を、20℃から80℃の温度で、作用させるか、または、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、-78℃から-40℃の温度でジメチルスルホキシドおよびオキサリルクロリドからできた試薬を作用させた後、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を作用させ、反応を行うことができる。

【0059】

[工程C16]

化合物(16c)のメチル化により、化合物(18c)を得る工程である。

メチル化反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、製造方法Cの工程C9、式(11c)に準ずる。

【0060】

[工程C17]

化合物(18c)を加水分解することにより、化合物(15c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0061】

## [工程C18]

化合物(17c)に化合物(19c)を反応させ、化合物(20c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(17c)および(19c)を混合し、20℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0062】

## [工程C19]

化合物(17c)にヒドラジンを反応させ、化合物(21c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Cの工程C18、式(20c)に準ずる。

【0063】

## [工程C20]

化合物(21c)と化合物(21c-2)を置換反応させることにより、化合物(20c)を得る工程である。

化合物(21-c)としては、式 $R^1-U^1$ (式中、 $R^1$ および $U^1$ は前記定義とそれぞれ同意義を有する)で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-クロロアセトフェノン、(2-ブロモエチル)ベンゼン等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A2、式(3a)に準ずる。

【0064】

## [工程C21]

化合物(20c)のPro3を脱保護して、化合物(22c)を得る工程であ



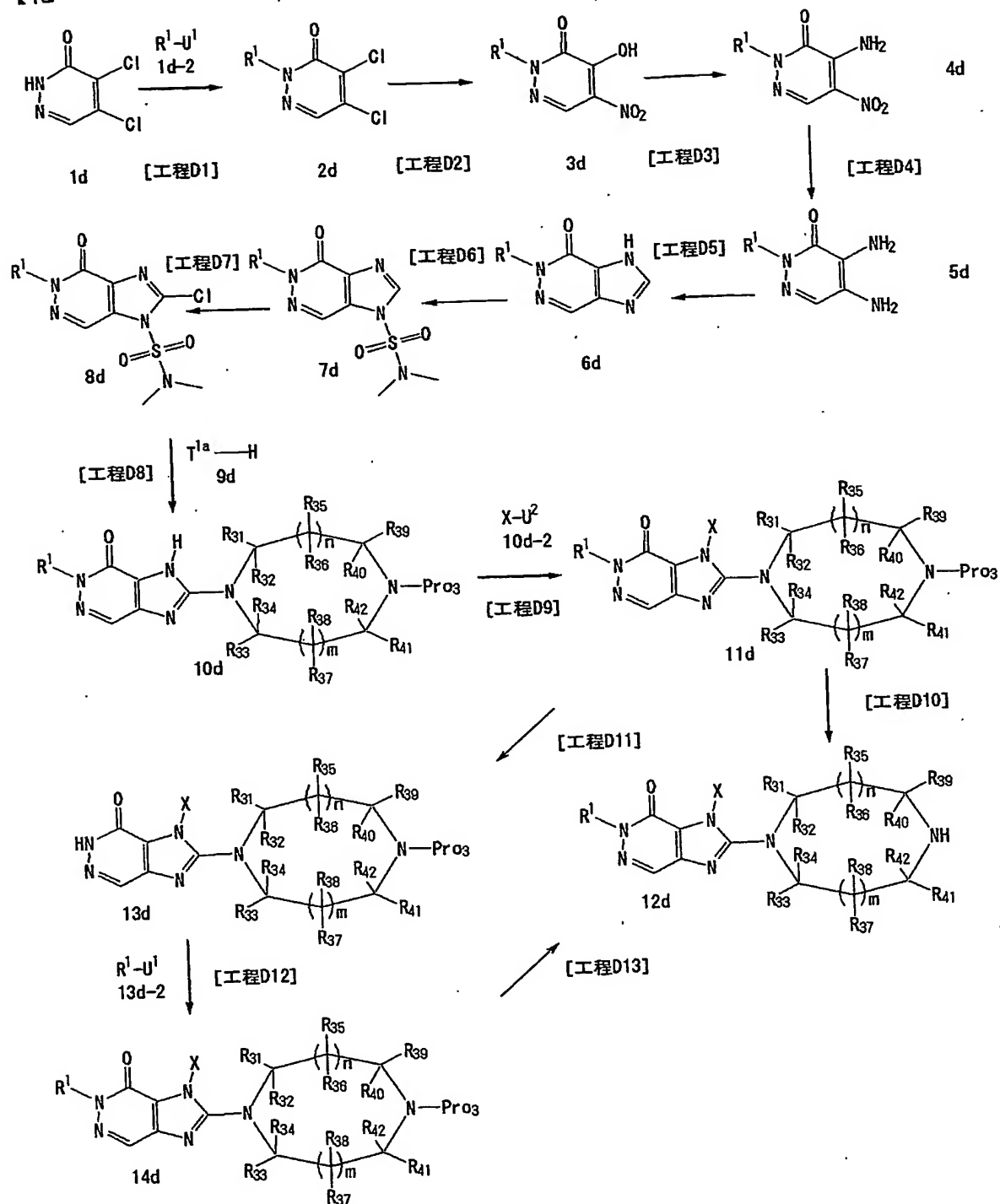
る。

脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A14，式(17a)に準ずる。

【0065】

製造方法D

## 【化15】



## 【0066】

## 【工程D1】

化合物(1d)と化合物(1d-2)を置換反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、等の溶媒中、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0067】

〔工程D2〕

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒中、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等の亜硝酸塩を、20℃から100℃の温度で、用いて反応を行うことができる。

【0068】

〔工程D3〕

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0069】

## [工程D4]

化合物(4d)を還元することにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水等の溶媒中、またはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0070】

## [工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを作用させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下、20℃から200℃の温度で、オルトギ酸メチル。オルトギ酸エチルを作用させ、反応を行うことができる。

【0071】

## [工程D6]

化合物(6d)にN, N-ジメチルスルファモイルクロライドを反応させることにより、化合物(7d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭酸、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0072】

## [工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、一

100℃から20℃の温度で、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基を作用させた後、ヘキサクロロエタン、N-クロロコハク酸イミド等を作用させて、反応を行うことができる。

【0073】

[工程D8]

化合物(8d)に化合物(9d)を反応させ、化合物(10d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(8d)および(9d)を混合し、0℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0074】

[工程D9]

化合物(10d)と化合物(10d-2)を置換反応させることにより、化合物(11d)を得る工程である。

化合物(10d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A4、式(5a)に準ずる。

【0075】

[工程D10]

化合物(11d)のPro3を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。

脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A14、式(17a)に準ずる。

【0076】

[工程D11]

化合物(11d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13d)を得る工程である。

脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば、 $R^1$ がベンジルオキシメチルの場合、ジクロロメタン等の溶媒中、三臭化ほう素、三塩化ほう素等を、 $-100^{\circ}\text{C}$ から $20^{\circ}\text{C}$ の温度で、作用させて、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3が $t$ -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、 $0^{\circ}\text{C}$ から $80^{\circ}\text{C}$ の温度で、二炭酸- $t$ -ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0077】

[工程D12]

化合物(13d)と化合物(13d-2)を置換反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。

化合物(13d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Dの工程D1、式(2d)に準ずる。

【0078】

[工程D13]

化合物(14d)のPro3を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。

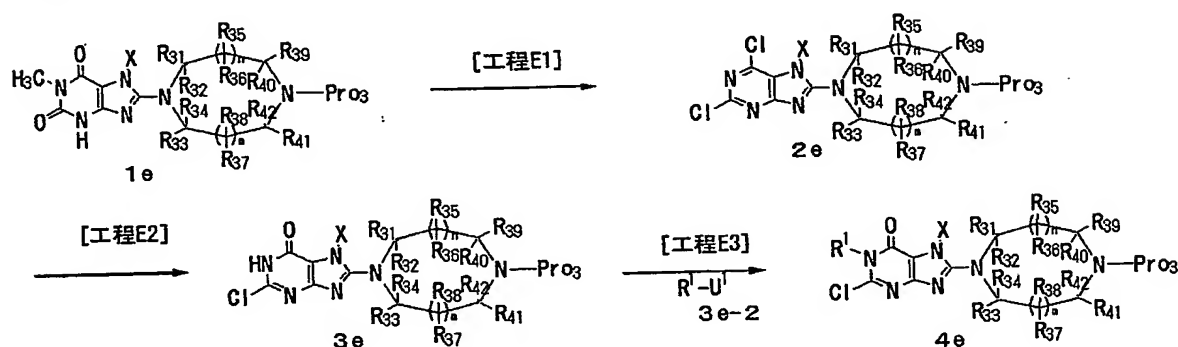
脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A14、式(17a)に準ずる。

【0079】

製造方法E

製造方法Aの(10a)製造の別法である。

【化16】



【0080】

【工程E1】

化合物(1e)をクロル化して、化合物(2e)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、オキシ塩化リン等の溶媒を0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

尚、Pro3がtert-ブトキシカルボニル基のように、オキシ塩化リンを用いる条件で脱保護されてしまう場合、再び、Pro3を用いて保護基導入を行う。保護の条件としては特に制限されるものではないが、tert-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、tert-ブトキシカルボニルアンヒドリド等の試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

【0081】

## 〔工程 E 2〕

化合物 (2 e) を部分加水分解して化合物 (2 e) を得る工程である。

酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を用い、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、0℃から100℃で反応を行うことができる。

【0082】

## 〔工程 E 3〕

化合物 (3 e) と化合物 (3 e-2) を置換反応させることにより、化合物 (3 e) の化合物の1位の窒素原子に置換基を導入し、化合物 (4 e) を得る工程である。

化合物 (3 e-2) としては、式  $R^1-U^1$  (式中、 $R^1$  および  $U^1$  は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。) で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0083】

以上が本発明にかかる化合物 (I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにお



いて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または化合物(I)の水和物として得られる場合、前記の化合物(I)のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。

#### 【0084】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコ

ール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用す

る基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

#### 【0085】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

#### 【0086】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 $\mu$ g/kg-3000 $\mu$ g/kgであり、好ましくは約3 $\mu$ g/kg-1000 $\mu$ g/kgである。

#### 【0087】

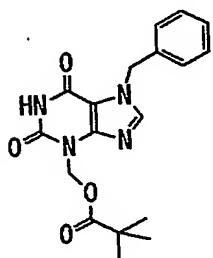
本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

#### 【0088】

実施例 1. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化17】



7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N,N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピヴァレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

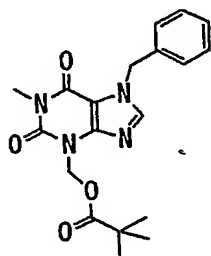
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

【0089】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化18】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1. 6 g、ヨードメタン 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2. 16 g を得た。

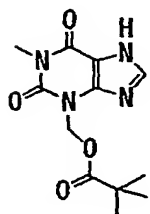
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

【0090】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化19】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 34.9 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1. 871 g を得た。

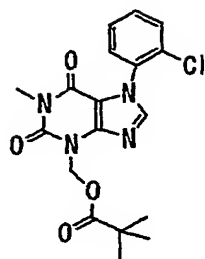
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

【0091】

d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

## 【化20】

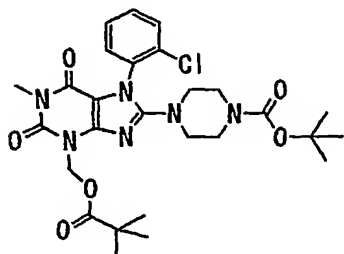


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 60 g、2-クロロフェニルボロン酸 1. 83 g、酢酸銅 (II) 1. 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1 N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

## 【0092】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化21】



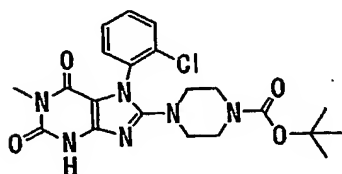
2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-ク

ロロコハク酸イミド760mgを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル764mgを得た。このものを1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン4gと混合し、150°Cに加熱した。3時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物724mgを得た。

【0093】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化22】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルをメタノール10ml、テトラヒドロフラン20mlに溶解し、水素化ナトリウム200mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物450mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}^6\text{-DMSO})$

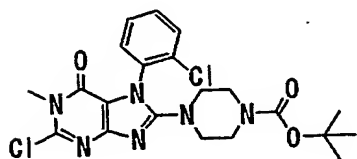
$\delta$  1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d t,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.53 (dt,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.63 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ,

1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

【0094】

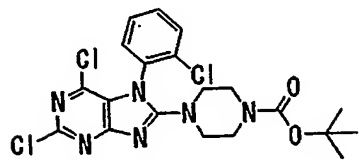
g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化23】



4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化24】



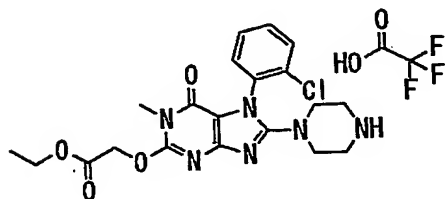
4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。このものを t-ブチルジカーボネート 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg 得た。



【0095】

h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化25】



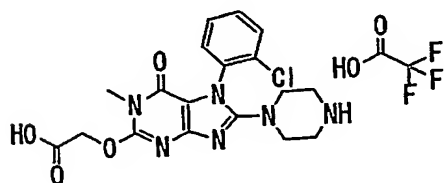
4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸で洗浄し、4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0096】

実施例 2. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化26】



4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg をメタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて 2 時間放置した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酸性にし酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.45 mg を得た。

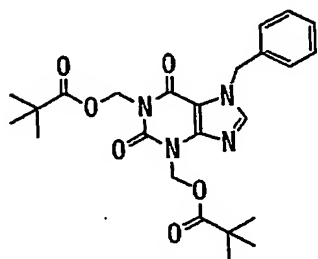
MS m/e (ESI) 419(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0097】

実施例 3. 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステル

【化 27】



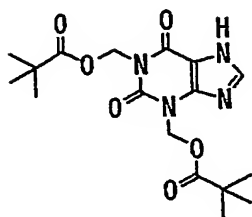
7-ベンジルキサンチン 9.54 g を N,N-ジメチルホルムアミド 250 ml に溶解し、炭酸カリウム 17 g、クロロメチルピヴァレート 14.2 ml を加え、50°C で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、標記化合物 12.8 g を得た。

【0098】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]

ル]メチルエステル

【化28】

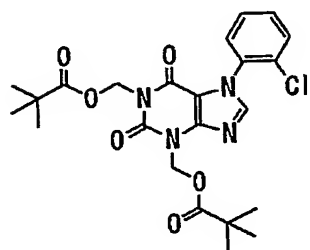


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステルを用いて実施例1 c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0099】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

【化29】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて、実施例1 d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

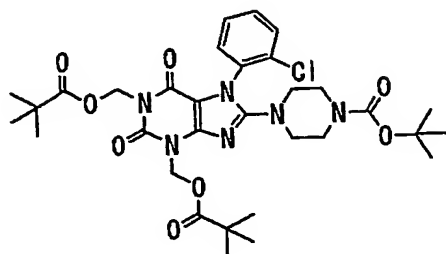
$\delta$  1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

【0100】

d) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ

-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化30】



2, 2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて実施例1e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

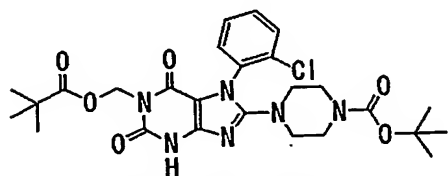
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

【0101】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化31】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2. 27 g をテトラヒドロフラン 10 ml、メタノール 20 ml に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン 0. 518 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。1 N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物 1. 025 g を得た。

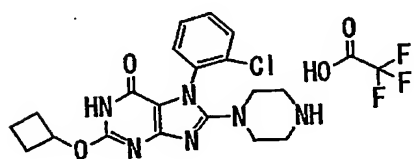
<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)

【0102】

f) 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブトキシ-8-ピペラジン-1-イル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

【化32】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、ブromシクロブタン 0.05 ml、炭酸カリウム 20 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム 5 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1 N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.89 mg を得た。

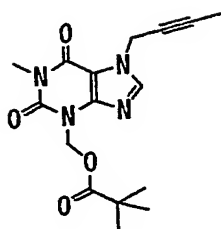
MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0103】

実施例 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

## 【化33】

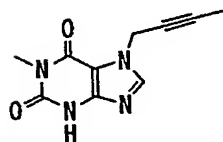


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1.871 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g、2-ブチニルブロミド 0.7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 2.12 g を得た。

## 【0104】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

## 【化34】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

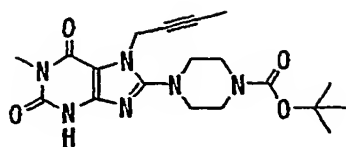
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.91 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

## 【0105】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化 35】



7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンを用いて、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

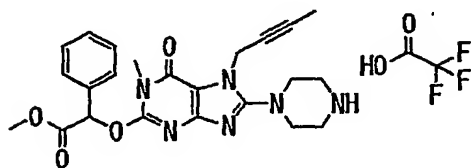
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

## 【0106】

d) (7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)-フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 36】



4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、 $50^\circ\text{C}$  にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.07 mg を得た。

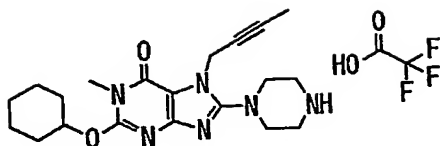
MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0107】

実施例 5. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルオキシー-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

オロ酢酸塩

【化37】



ヨードシクロヘキサンを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

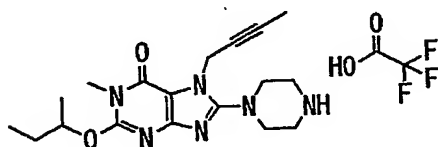
MS m/e (ESI) 385 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0108】

実施例6. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブトキシ)-1-メチル-8-  
(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ

酢酸塩

【化38】



2-ブロモブタンを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

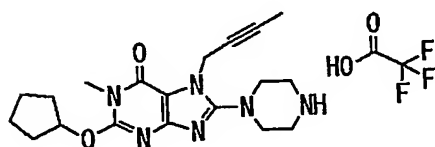
MS m/e (ESI) 359 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0109】

実施例7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-  
8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

オロ酢酸塩

【化39】



ブロモシクロペンタンを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 371 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

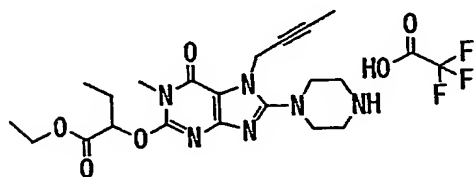
【0110】

実施例8. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ



ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プ  
タン酸エチルエステル・トリフルオロ酢酸塩

【化40】



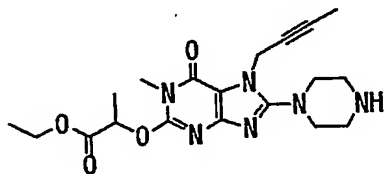
2-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 417(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0111】

実施例9. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プ  
ロピオン酸エチルエステル

【化41】



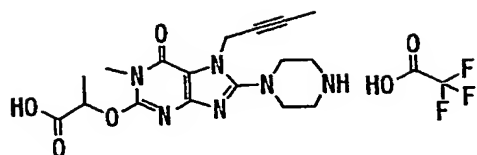
2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル（アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製 NH-DM2035）を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール（20：1）溶出分画より標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 404(MH<sup>+</sup>)

【0112】

実施例10. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化42】



4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモプロピオン酸エチルエステル 10 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシエトキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。このものをエタノール 0.4 ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて3時間攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.37 mg を得た。

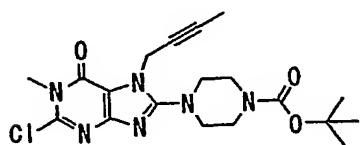
MS m/e (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0113】

実施例 11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

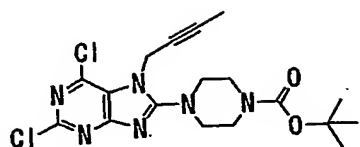
a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化43】



4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化44】

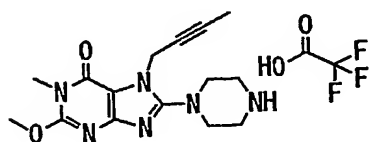


4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 5.127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを tert-ブチルジカーボネート 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1.348 g [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)] 1.238 g 得た。

## 【0114】

b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化45】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-

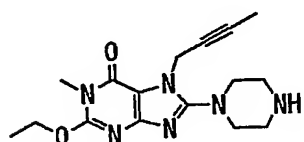
ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.72 mg を得た。

MS m/e (ESI). 317 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0115】

実施例 12. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

【化 46】



エタノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものを NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

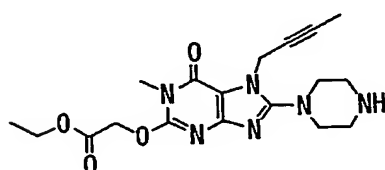
$\delta$  1.42 (t,  $J=7.2Hz$ , 3H) 1.82 (t,  $J=2.4Hz$ , 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q,  $J=7.2Hz$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4Hz$ , 2H).

MS m/e (ESI) 331 ( $MH^+$ )

【0116】

実施例 13. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル

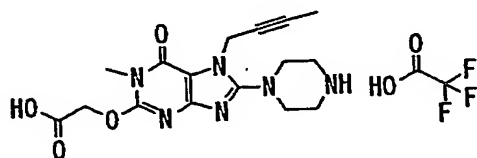
【化 47】



【0117】

実施例 14. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸

【化 48】

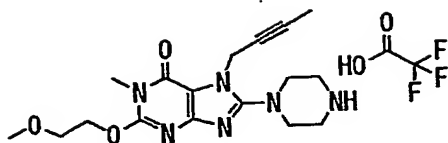


4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H); MS m/e (ESI) 389(MH<sup>+</sup>)] を得た。

【0118】

実施例 15. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化49】



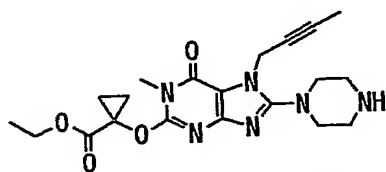
2-メトキシエタノールを用いて実施例13と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0119】

実施例16. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

## 【化50】



1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例13と同様に処理し標記化合物を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

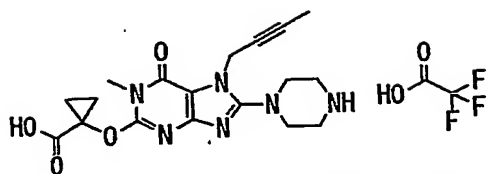
δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415(MH<sup>+</sup>)

## 【0120】

実施例17. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化51】



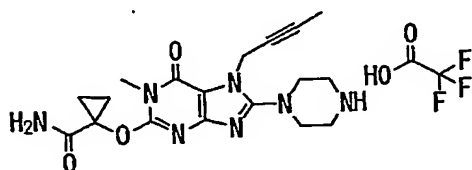
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 20 mg、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 20 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-エトキシカルボニルシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 63 mg を得た。このものをエタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 22 mg を得た。このもの 11 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.64 mg を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0121】

実施例 18. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化52】



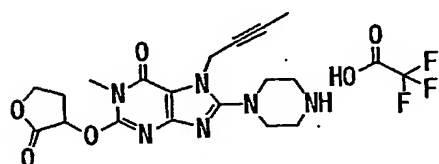
4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 11 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.05 ml、クロロ炭酸エチル 0.05 ml を加え室温にて 15 分攪拌した。20%アンモニア水 0.1 ml を加え、室温にて 15 分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.18 mg を得た。

MS m/e (ESI) 386 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0122】

実施例 19. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 53】



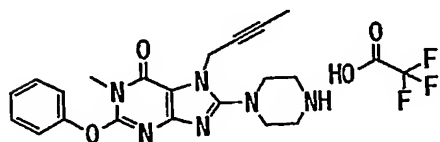
3-ヒドロキシジヒドロフラン-2-オンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 387 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0123】

実施例 20. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 54】



フェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

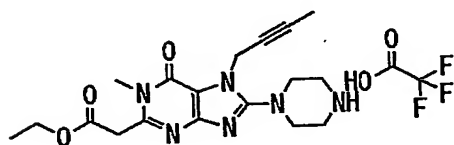


MS m/e (ESI) 379(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0124】

実施例 21. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化55】



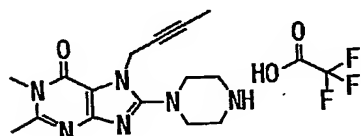
2-(*t*-ブトキシカルボニル) 酢酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0125】

実施例 22. 7-(2-ブチニル)-1,2-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化56】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキササン 0.2 ml に溶解し、メチルジンククロリド (1.5 モルテトラヒドロフラン溶液) 0.2 ml を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

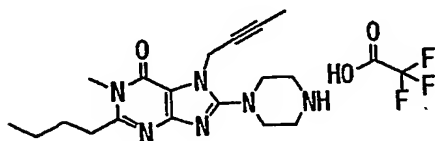
MS m/e (ESI) 301(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0126】

実施例 23. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ブチル-8-(ピペラ

ジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化57】



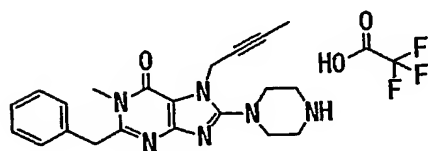
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、ブチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液 0.3 ml を加え、5.0°C にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.38 mg を得た。

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0127】

実施例 24. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ベンジル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化58】



ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

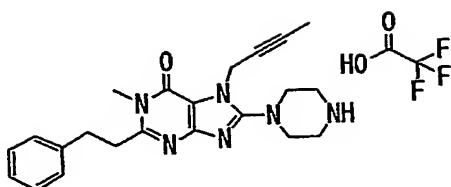
MS m/e (ESI) 377(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0128】

実施例 25. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

オロ酢酸塩

【化59】



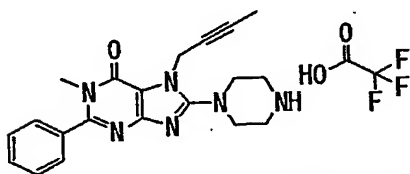
フェネチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 391 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0129】

実施例 26. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化60】



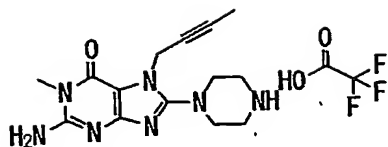
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg、フェニルトリブチルチン 20 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.62 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0130】

実施例 27. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-アミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化61】



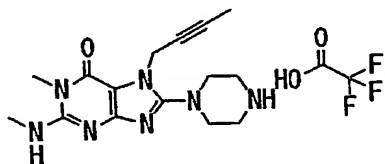
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 20% アンモニア水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.82 mg を得た。

MS m/e (ESI) 302 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0131】

実施例 28. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルアミノ-(8-ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化62】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40% メチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

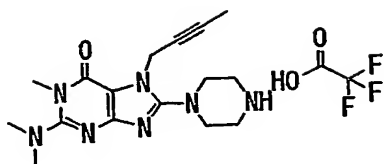
MS m/e (ESI) 316 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0132】

実施例 29. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 酢酸塩

## 【化63】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル 8 mg を 40% ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

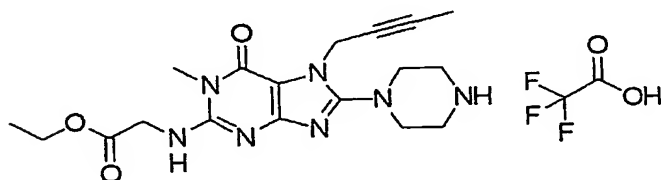
$\delta$  1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (s, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 330 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0133】

実施例 30. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化64】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50  $\mu\text{l}$  を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残

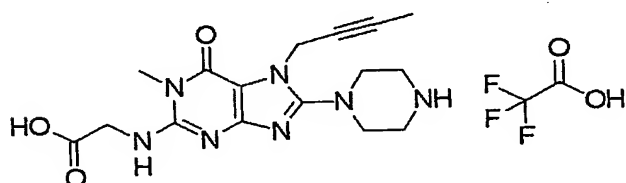
渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。  
 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 7.60 mg  
 を得た。

MS m/e (ESI) 388(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0134】

実施例 31. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] 酢酸  
トリフルオロ酢酸塩

【化 65】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシン t-ブチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μl を加えた。  
 80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この  
 残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。  
 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.36 mg  
 を得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0135】

実施例 32. [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩



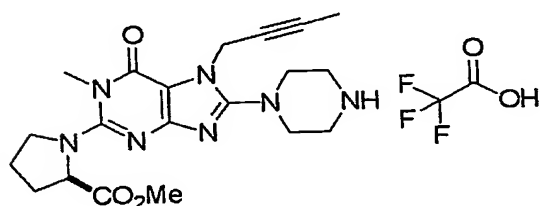
理し、標記化合物 3. 16 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0138】

実施例 35. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化69】



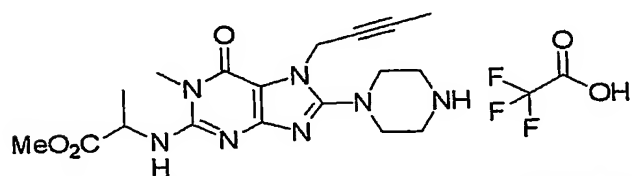
D-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0. 74 mg を得た。

MS m/e (ESI) 414(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0139】

実施例 36. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化70】



D,L-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1. 20 mg を得た。

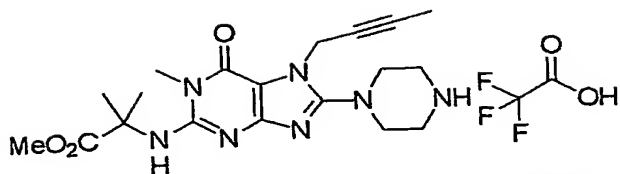
MS m/e (ESI) 388(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0140】

実施例 37. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]-2-メチルプロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩



## 【化 7 1】



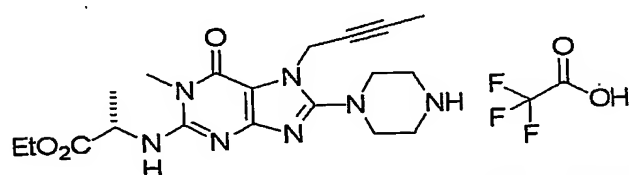
2-アミノイソブチル酸メチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1. 18 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0141】

実施例 38. (S)-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 7 2】



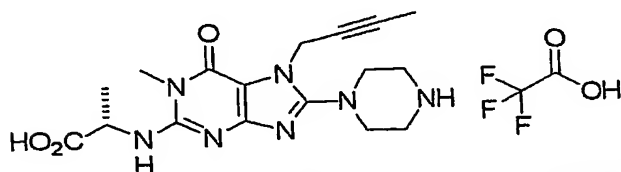
L-アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2. 38 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0142】

実施例 39. (S)-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化 7 3】



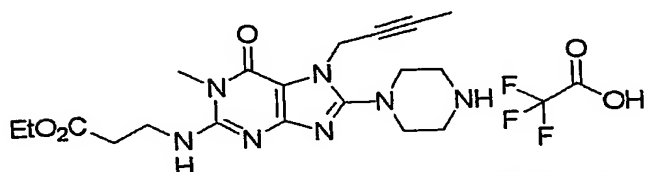
L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0. 76 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0143】

実施例40. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(  
 ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]  
 プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化74】



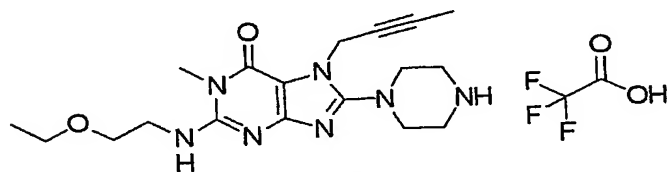
$\beta$ -アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記  
 化合物0.85mgを得た。

MS m/e (ESI) 402( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

【0144】

実施例41. 7-(2-ブチニル)-2-(2-エトキシエチルアミノ)-1-  
 -メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オ  
 シン トリフルオロ酢酸塩

【化75】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-  
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチ  
 ルエステル10mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、2-  
 エトキシエチルアミン20 $\mu$ lを加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素  
 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40ml  
 に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ  
 フィーにて精製し、標記化合物6.95mgを得た。

MS m/e (ESI) 374( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

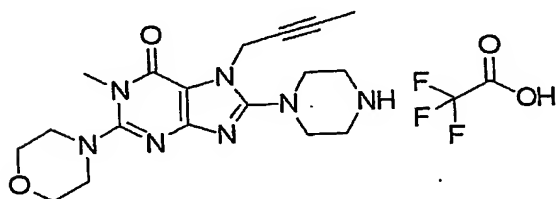
【0145】

実施例42. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(モルホリン-4-イ

ル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

トリフルオロ酢酸塩

【化76】



モルホリンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7. 31 mgを得た。

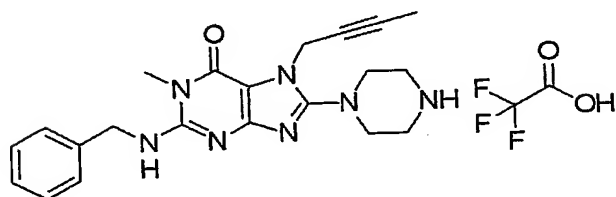
MS m/e (ESI) 372(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0146】

実施例43. 2-ベンジルアミノ-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオ

ロ酢酸塩

【化77】



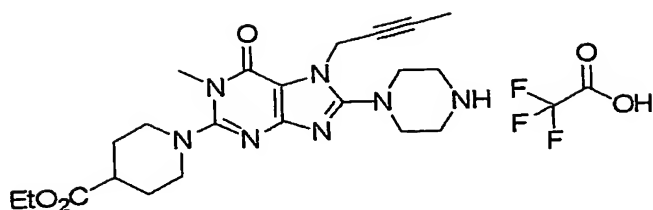
ベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物8. 40 mgを得た。

MS m/e (ESI) 392(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0147】

実施例44. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化78】



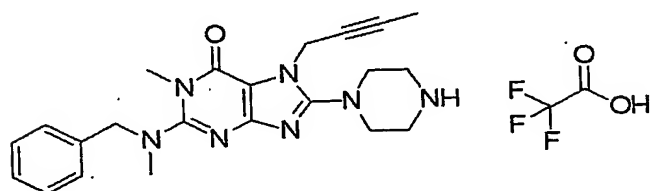
イソニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7. 43 mgを得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0148】

実施例45. 2-(N-ベンジルメチルアミノ)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化79】



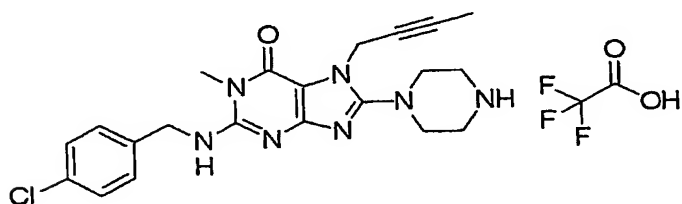
N-メチルベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2. 38 mgを得た。

MS m/e (ESI) 406 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0149】

実施例46. 7-(2-ブチニル)-2-(4-クロロベンジルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化80】



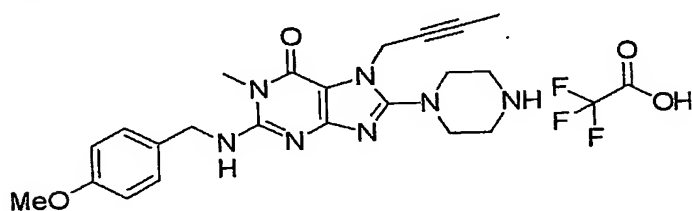
4-クロロベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2  
 . 84 mgを得た。

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0150】

実施例47. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)-  
 1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-  
 オン トリフルオロ酢酸塩

【化81】



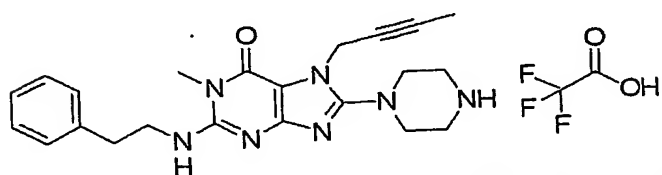
4-メトキシベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物  
 3. 77 mgを得た。

MS m/e (ESI) 422(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0151】

実施例48. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル  
 アミノ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-  
 オン トリフルオロ酢酸塩

【化82】



フェネチルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2. 70 m  
 gを得た。

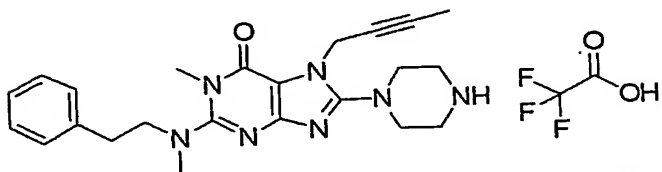
MS m/e (ESI) 406(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0152】

実施例49. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[N-(2-フェニル  
 エチル)メチルアミノ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロ-

プリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 8 3】



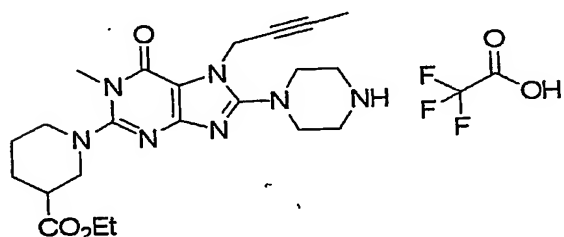
N-メチルフェネチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 1 7 m g を得た。

MS m/e (ESI) 420 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 1 5 3 】

実施例 50. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペラジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 8 4】



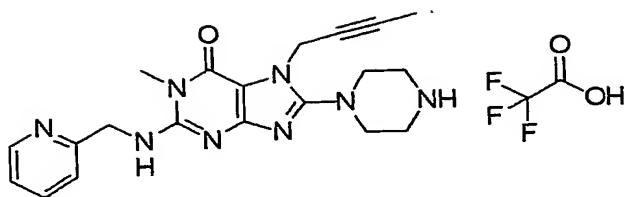
ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 9 3 m g を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 1 5 4 】

実施例 51. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 85】



2-アミノメチルピリジンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1.

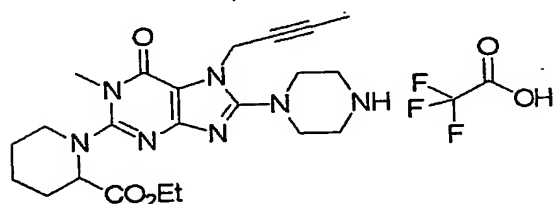
62 mg を得た。

MS m/e (ESI) 393 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0155】

実施例 52. 1- [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 86】



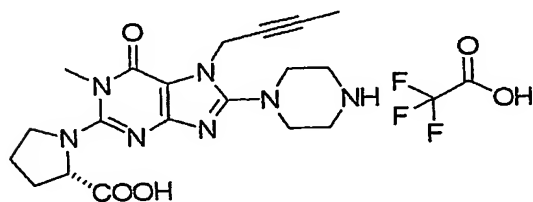
ピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0 . 97 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0156】

実施例 53. (S) - 1- [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化 87】



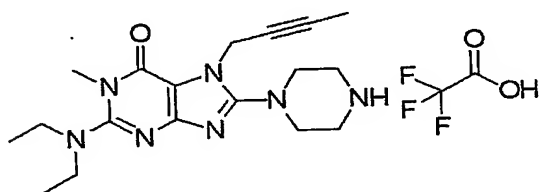
L-プロリン t-ブチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 4.07 mg を得た。

MS m/e (ESI) 400 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0157】

実施例 54. 7-(2-ブチニル)-2-ジエチルアミノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 88】



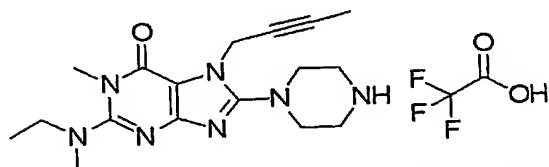
ジエチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2.24 mg を得た。

MS m/e (ESI) 358 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0158】

実施例 55. 7-(2-ブチニル)-2-(N-エチルメチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 89】



N-エチルメチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 3.27 mg を得た。

MS m/e (ESI) 344 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

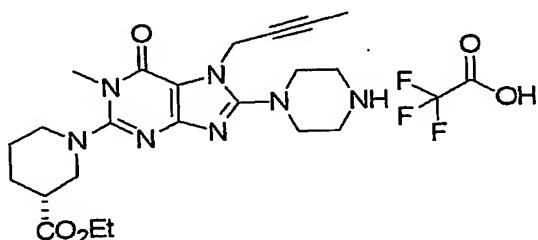
【0159】

実施例 56. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシノ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]



】 ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化90】



(R) - ニコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物0.87mgを得た。

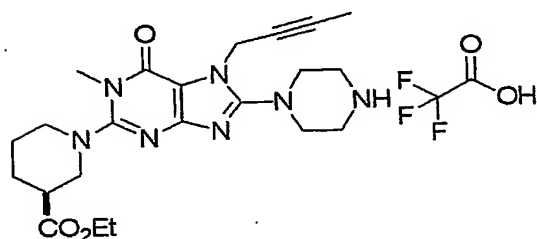
MS m/e (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0160】

実施例57. (S) - 1 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル ]

】 ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化91】



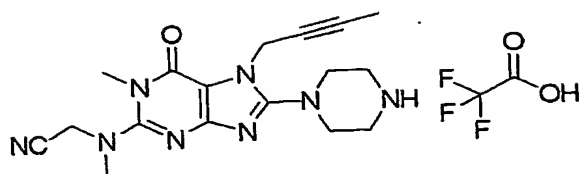
(L) - ニコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.94mgを得た。

MS m/e (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0161】

実施例58. [ N - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル ] メチルアミノ ] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

## 【化92】



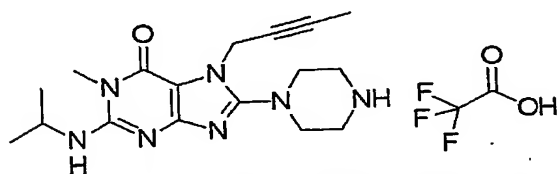
メチルアミノアセトニトリルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物1  
0.00 mgを得た。

MS m/e (ESI) 355 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0162】

実施例59. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルアミノ-1-メチル-  
8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフ  
ルオロ酢酸塩

## 【化93】



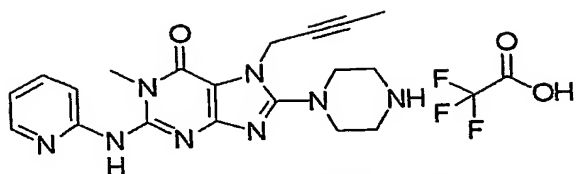
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-  
ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、イソプ  
ロピルアミン 50  $\mu$ l を加えた。60℃にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き  
付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素  
ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製  
し、標記化合物2.28 mgを得た。

MS m/e (ESI) 344 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0163】

実施例60. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イ  
ル)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オ  
ン トリフルオロ酢酸塩

## 【化94】



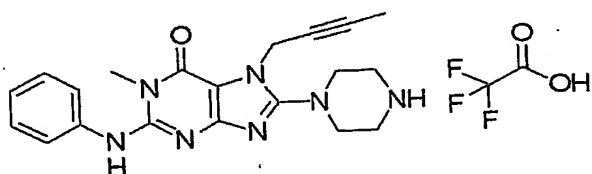
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-アミノピリジン 50  $\mu$ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.10 mg を得た。

MS m/e (ESI) 379(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0164】

実施例 61. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニルアミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化95】



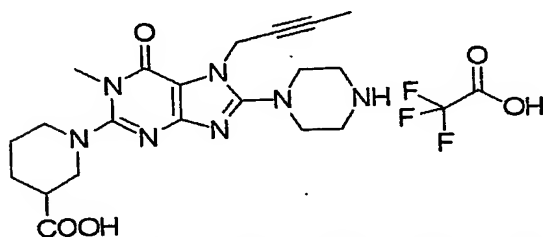
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、アニリン 100  $\mu$ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.23 mg を得た。

MS m/e (ESI) 378(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0165】

実施例 62. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(  
 ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリ  
 ジン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 96】



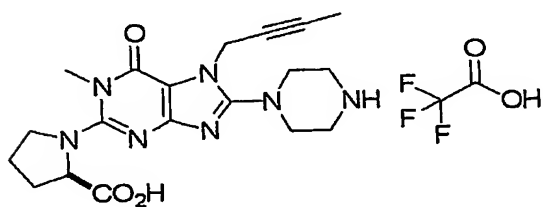
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
 ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ニペコ  
 チン酸エチルエステル 20  $\mu$ l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素  
 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5N  
 -水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて5時間攪拌した後  
 、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.4  
 0 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマ  
 トグラフィーにて精製し、標記化合物 1.92 mg を得た。

MS m/e (ESI) 414(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0166】

実施例 63. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシ  
 -8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル  
 ] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 97】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ

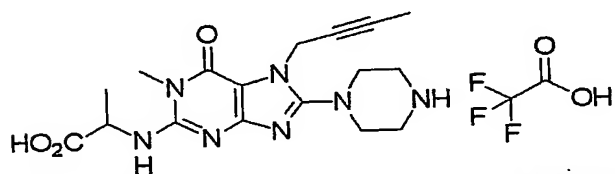
ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、D-ブ  
ロリンメチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50  $\mu$ l を加えた。  
80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この  
残渣をエタノール 0.20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に  
溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。  
この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃  
縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3。  
42 mg を得た。

MS m/e (ESI) 400 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0167】

実施例 64. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(  
ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]  
プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化98】



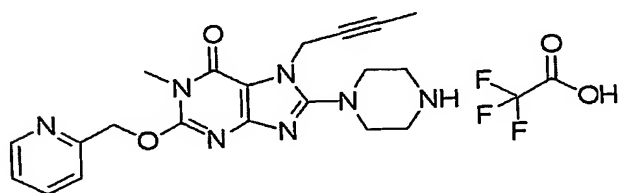
D,L-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 63 と同様に処理し、標  
記化合物 1. 12 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0168】

実施例 65. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イ  
ル)-2-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-  
6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化99】



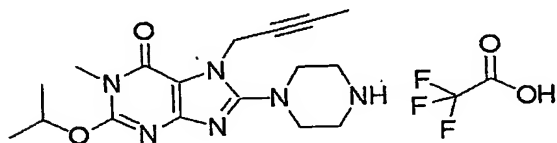
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ピリジン-2-イルメタノール 25  $\mu$ l、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.58 mg を得た。

MS m/e (ESI) 394 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0169】

実施例 66. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化100】



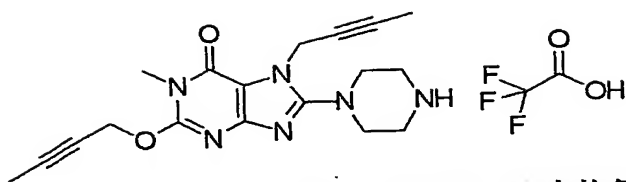
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、イソプロパノール 0.10 ml、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.68 mg を得た。

MS m/e (ESI) 345 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0170】

実施例 67. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化101】



2-ブチン-1-オールを用いて実施例66と同様に処理し、標記化合物3.

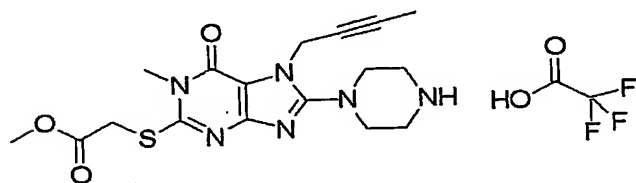
40mgを得た。

MS m/e (ESI) 355 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0171】

実施例68. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化102】



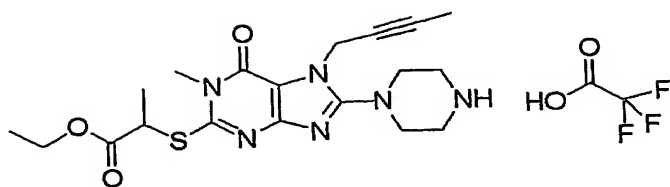
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル20 $\mu$ l、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4. 83mgを得た。

MS m/e (ESI) 391 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0172】

実施例69. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化103】



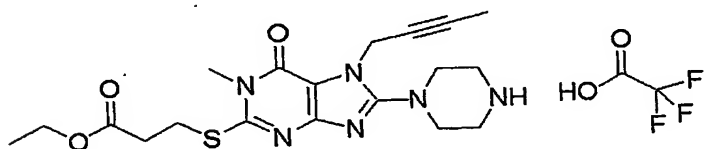
2-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4. 30mgを得た。

MS m/e (ESI) 419(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0173】

実施例70. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化104】



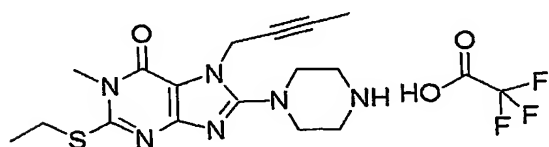
3-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物3. 75mgを得た。

MS m/e (ESI) 419(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0174】

実施例71. 7-(2-ブチニル)-2-エチルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化105】



エタンチオールを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4. 70mgを得た。

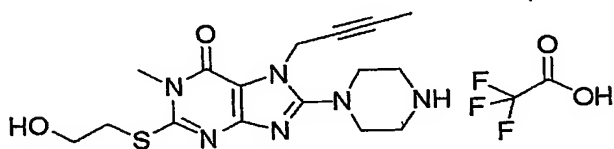


MS m/e (ESI) 347 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0175】

実施例 72. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエチルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化106】



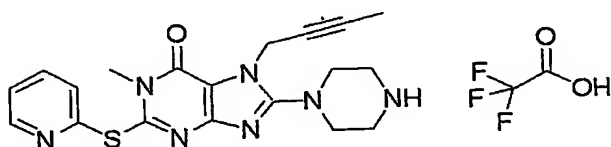
2-メルカプトエタノールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 3. 57 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0176】

実施例 73. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化107】



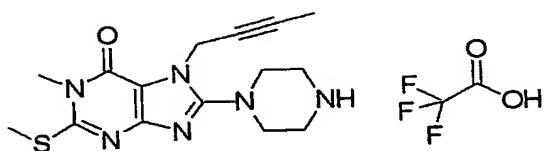
2-メルカプトピリジンを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4. 66 mg を得た。

MS m/e (ESI) 396 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0177】

実施例 74. 7-(2-ブチニル)-1'-メチル-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化108】



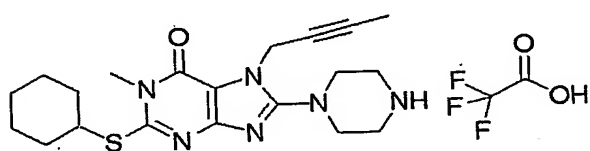
メチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）を用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.08mgを得た。

MS m/e (ESI) 333(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0178】

実施例75. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

【化109】



シクロヘキサントチオールを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.

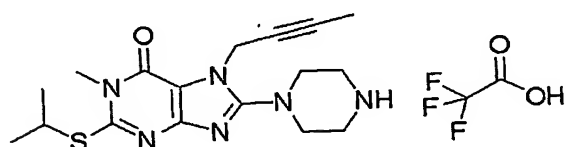
13mgを得た。

MS m/e (ESI) 401(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0179】

実施例76. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

【化110】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、プロバ

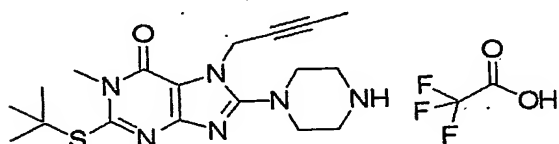
ン-2-チオール ナトリウム塩 15 mg を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

MS m/e (ESI) 361 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0180】

実施例 77. 2-tert-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化111】



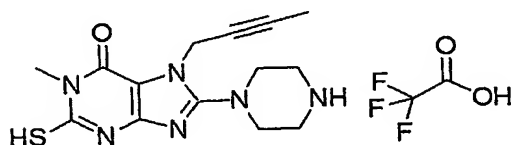
2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 76 と同様に処理し、標記化合物 2.58 mg を得た。

MS m/e (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0181】

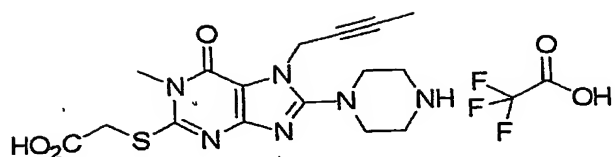
実施例 78. 7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化112】



実施例 79. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化113】

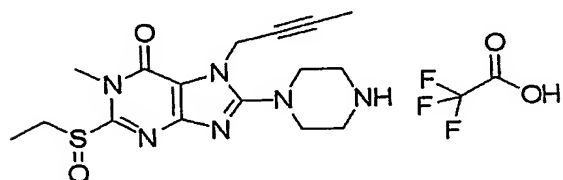


4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 ト-ブチルエステル 6 mg を N-メチルピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 319(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を 0.96 mg、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 377(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を 0.61 mg 得た。

## 【0182】

実施例 80. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルフィニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化114】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-

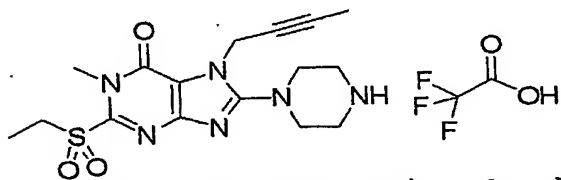
ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.30 ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 5 mg を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.21 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0183】

実施例 81. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルホニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化115】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.3 ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 10 mg を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 15 分、続いて  $0^{\circ}\text{C}$  にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.19

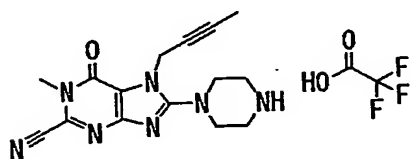
mgを得た。

MS m/e (ESI) 379(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0184】

実施例 82. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化116】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

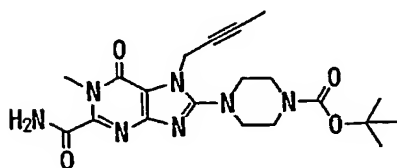
MS m/e (ESI) 312(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0185】

実施例 83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化117】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 176 mg を N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 170 mg を得た。このもの 98 mg をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 2 ml に溶解し、20%アンモニア水溶液 0.5 ml、30%過酸化水素水 0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物 77 mg を得た。

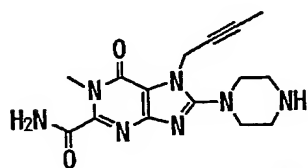
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

【0186】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

【化118】



4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 77 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣を NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (5:1) 溶出分画より標記化合物 49 mg を得た。

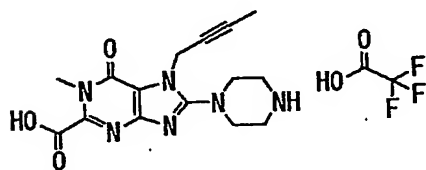
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

【0187】

実施例 84. 7-(2-ブチニル)-2-カルボキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

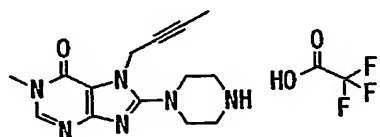
【化119】



【0188】

実施例 85. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化120】



4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12. 5 mg をテトラヒドロフラン 0.3 ml、メタノール 0.2 ml に溶解し、2N-水酸化ナトリウム 0.05 ml を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ブチニル)-2-カルボキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 331( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )] 0.44 mg、7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20 (s, 1H); MS m/e (ESI) 287( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )] 6.4 mg を得た。

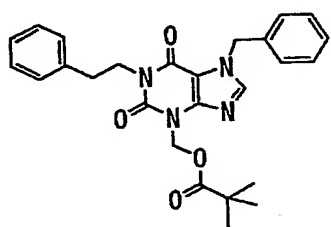


【0189】

実施例 86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化 121】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 500 mg、2-ブロモエチルベンゼン 0.38 ml、無水炭酸カリウム 390 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を 50℃ の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 540 mg を得た。

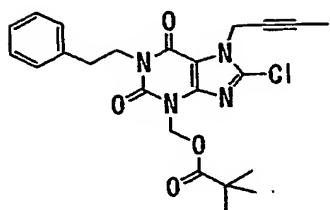
<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

【0190】

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

## 【化122】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 540 mg、10%パラジウム炭素 50 mg、酢酸 8 ml の混合物を室温で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 410 mg を得た。

この残渣全量、1-ブロモ-2-ブチン 0.15 ml、無水炭酸カリウム 300 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 470 mg を得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド 180 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に1モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して標記化合物 380 mg を得た。

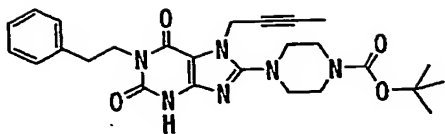
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.21 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

## 【0191】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化123】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 380 mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 460 mg、N-メチルピロリドン 0.5 ml の混合物を 150℃ の油浴中 15 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣 570 mg を得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 2.5 ml の混合物に水素化ナトリウム 33 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 1 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 350 mg を得た。

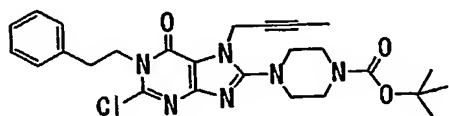
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.85 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br.s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

## 【0192】

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化124】



4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)

－2, 3, 6, 7－テトラヒドロ－1H－プリン－8－イル] ピペラジン－1－カルボン酸 t－ブチルエステル 290 mg、オキシ塩化リン 4 ml の混合物を 120℃ の油浴中 8 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解した。この溶液を、t－ブチルジカーボネート 250 mg、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で 4 時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30－50% 酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、次いで 50－100% メタノール／水で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 60 mg を得た。

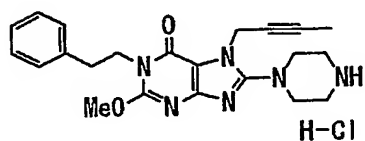
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

【0193】

e) 7－(2－ブチニル)－2－メトキシ－1－(2－フェニルエチル)－8－(ピペラジン－1－イル)－1, 7－ジヒドロプリン－6－オン 塩酸塩

【化125】



4－[7－(2－ブチニル)－2－クロロ－6－オキソ－1－(2－フェニルエチル)－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－8－イル] ピペラジン－1－カルボン酸 t－ブチルエステル 7 mg、メタノール 0.5 ml の混合物に水素化ナトリウム (60% 油性) 10 mg を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20－80% メタノール／水系で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 4.3 mg を得た。

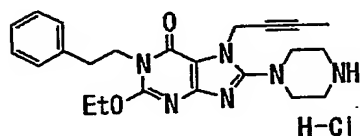
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (br.s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H)  
3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br.s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29  
(t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br.s, 2H)

【0194】

実施例 87. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化126】



エタノールを用いて実施例 86 e) と同様に合成した。

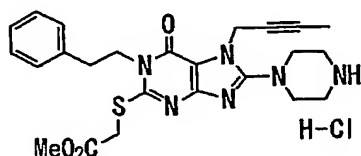
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.28 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t, J=7Hz, 2H) 3.27 (br.s, 4H)  
3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7  
.17 (d, J=7Hz, 2H) 7.22 (t, J=7Hz, 1H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H) 9.04 (br.s, 2  
H)

【0195】

実施例 88. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化127】



チオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

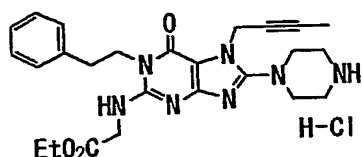
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br.s, 2H)

【0196】

実施例 89. 7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] 酢酸エチルエステル 塩酸塩

【化128】



グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

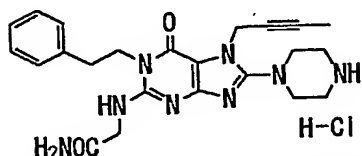
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.47 (br.s, 4H) 4.05 (d, J=6Hz, 2H) 4.12 (q, J=7Hz, 2H) 4.21 (t, J=8Hz, 2H) 4.89 (br.s, 2H) 7.17-7.35 (m, 5H) 7.51 (t, J=6Hz, 1H) 8.93 (br.s, 2H)

【0197】

実施例 90. 2-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] アセトアミド 塩酸塩

【化129】



グリシンアミド 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

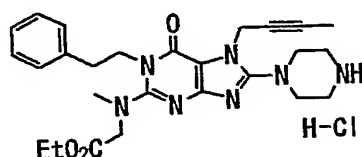
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.79 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.52 (br.s, 4H) 3.84 (d, J=5Hz, 2H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br.s, 2H)

【0198】

実施例 91. N-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]-N-メチルアミノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

【化130】



N-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

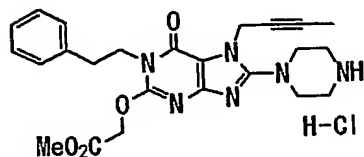
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.17 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q, J=7Hz, 2H) 4.27 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br.s, 2H)

【0199】

実施例 92. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] オキシ酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化131】



グリコール酸メチルエステルを用いて実施例 86 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

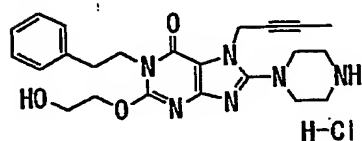
$\delta$  1.80 (s, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t, J=8Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H)

8.87 (br.s, 2H)

【0200】

実施例 93. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化132】



エチレングリコールを用いて実施例 86 と同様に合成した。

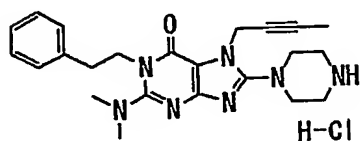
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br.s, 2H)

【0201】

実施例 94. 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化133】



50%ジメチルアミン水溶液を用いて実施例 86 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br.s, 2H)

【0202】

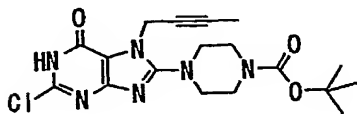
実施例 95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩



ル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化134】



4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 580 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50-70% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 800 mg を得た。

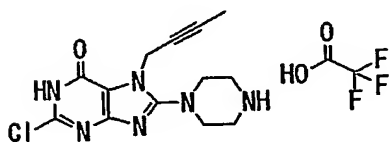
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

【0203】

b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化135】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.45 mg を得た。

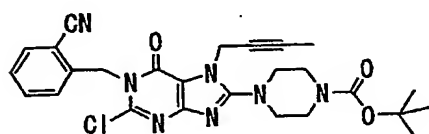
MS  $m/e$  (ESI) 307 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0204】

実施例96. 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化136】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg、2-シアノベンジルブロミド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン(1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を30-50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

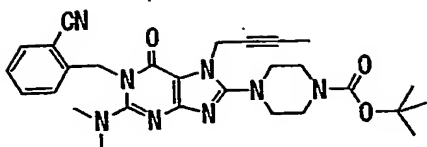
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.71 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

【0205】

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化 137】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、50%ジメチルアミン水溶液 20  $\mu$ l、N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

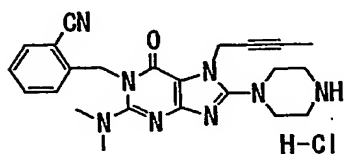
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.46, (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.65 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

## 【0206】

c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

## 【化 138】



4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.5 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6.4 mg を得た。

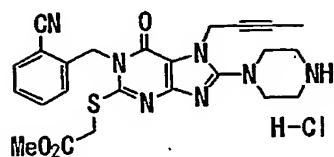
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H)  
 ) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1  
 H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

【0207】

実施例 97. [7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オ  
キソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-  
イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化139】



チオグリコール酸メチルエステルを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例  
 96と同様に合成した。

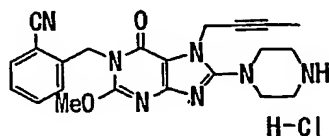
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79(s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.56 (br.s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H)  
 4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, J=8Hz, 1H) 7.50 (t, J=8Hz, 1H) 7.65  
 (t, J=8Hz, 1H) 7.92 (d, J=8Hz, 1H) 8.95 (br.s, 2H)

【0208】

実施例 98. 2-[7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾ  
ニトリル 塩酸塩

【化140】



メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96と同様に合成した

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

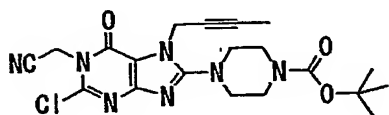
$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br.s, 2H)

【0209】

実施例 99. [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-シアノメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化141】



ブロモアセトニトリルを用いて実施例 96b) と同様に合成した。

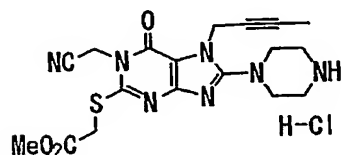
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91 (q, J=2Hz, 2H) 5.18 (s, 2H)

【0210】

b) [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化142】



実施例 97 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

$\delta$  1.80 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55 (br.s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H)

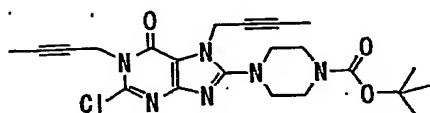
) 4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br.s, 2H)

【0211】

実施例100. [1, 7-ビス(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1, 7-ビス(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化143】



1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例96b)と同様に合成した。

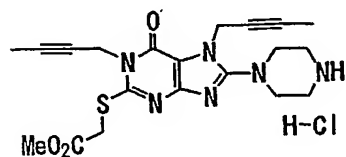
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.80 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.40-3.45 (m, 4H)  
) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

【0212】

b) [1, 7-ビス(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化144】



実施例97と同様に合成した。

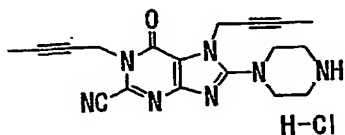
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

$\delta$  1.79 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.53 (br.s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H)  
) 4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)

【0213】

実施例 101. 1, 7-ビス(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジ  
ン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸  
塩

【化 145】



シアン化ナトリウムを用いて実施例 100 と同様に合成した。

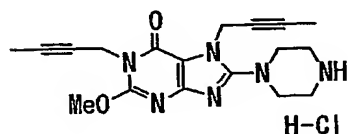
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.07 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 9.04 (br.s, 2H)

【0214】

実施例 102. 1, 7-ビス(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペラ  
ジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化 146】



メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 100 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98 (s, 3H) 4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br.s, 2H)

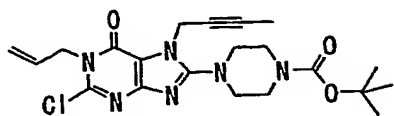
【0215】

実施例 103. [1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ  
ル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

チルエステル

【化 147】



臭化アリルを用いて実施例 96b) と同様に合成した。

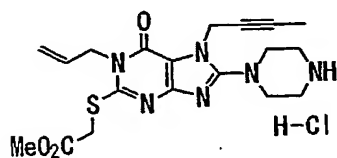
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.55-3.63 (m, 4H)  
 4.90 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.93 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.19-5.29 (m, 2H) 5.93 (ddt,  $J=10$   
 , 17, 5Hz, 1H)

【0216】

b) [1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチル  
 ルエステル 塩酸塩

【化 148】



実施例 97 と同様に合成した。

 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ 

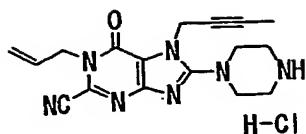
$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12 (s, 2H)  
 4.70 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (br.s, 2H) 5.07 (d,  $J=17\text{Hz}$ , 1H) 5.21 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H)  
 5.89 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.07 (br.s, 2H)

【0217】

実施例 104. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル  
 塩酸塩



## 【化149】



シアン化ナトリウムを用いて実施例103と同様に合成した。

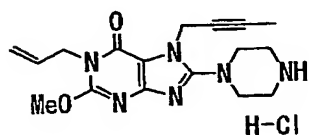
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.81 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 6.00 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.12 (br.s, 2H)

## 【0218】

実施例105. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

## 【化150】



メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例103と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )

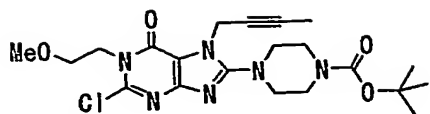
$\delta$  1.79 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 5.87 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.04 (br.s, 2H)

## 【0219】

実施例106. [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化151】



2-ブromoエチルメチルエーテルを用いて実施例96b)と同様に合成した。

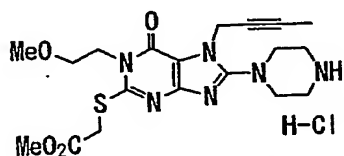
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39-3.45 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.69 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.50 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.92 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

【0220】

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

## 【化152】



実施例97と同様に合成した。

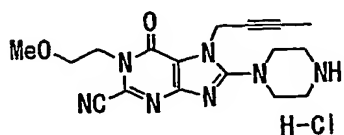
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$

$\delta$  1.80 (s, 3H) 3.25-3.32 (m, 7H) 3.50-3.55 (m, 4H) 3.61 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br.s, 2H)

【0221】

実施例107. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルカルボニトリル 塩酸塩

## 【化153】



シアン化ナトリウムを用いて実施例106と同様に合成した。

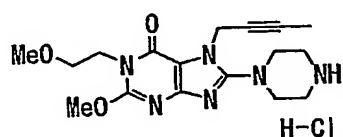
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br.s, 2H)

【0222】

実施例108. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化154】



メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例106と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

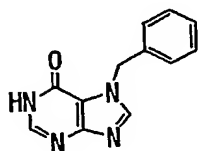
$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H) 4.13 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br.s, 2H)

【0223】

実施例109. 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

【化155】



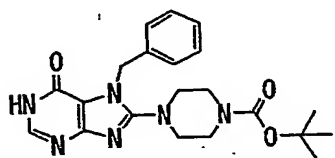
イノシン18. 23gをN,N-ジメチルホルムアミド90mlに溶解し、ベンジルブロミド16mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル31に注ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを5N-塩酸に溶解し、70℃に加熱した。4時間攪拌し、室温に冷やした後、5N-水酸化ナトリウム水溶液にてp

H7まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物12.748gを得た。

【0224】

b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化156】



7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン12.748gをN,N-ジメチルホルムアミド150mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド7.9gを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベンジル-8-クロロ-1,7-ジヒドロプリン-6-オン6.103gを得た。このものを1-t-ブトキシカルボニルピペラジン20gと混合し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール(10:1)溶出分画より、標記化合物1.539gを得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDC

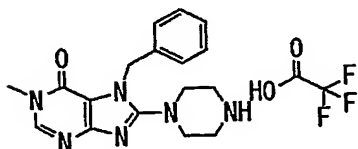
1<sub>3</sub>)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

【0225】

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化157】



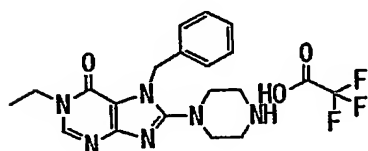
4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg、ヨウ化メチル 10  $\mu$ l を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.31 mg を得た。

MS m/e (ESI) 325 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0226】

実施例 110. 7-ベンジル-1-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化158】



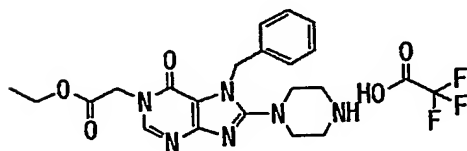
ヨードエタンを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 339 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0227】

実施例 111. [7-ベンジル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化159】



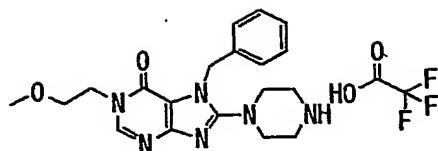
ブromo酢酸エチルを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0228】

実施例 112. 7-ベンジル-1-(2-メトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化160】



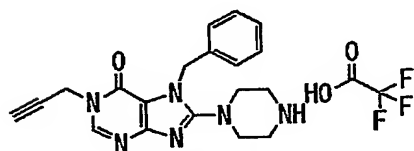
2-メトキシエチルブロミドを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0229】

実施例113. 7-ベンジル-1-(2-プロピニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化161】



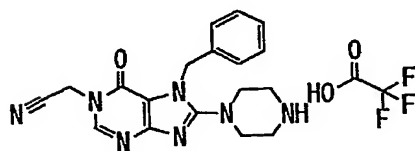
プロパルギルブロミドを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0230】

実施例114. 7-ベンジル-1-シアノメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化162】



ブロモアセトニトリルを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 350(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

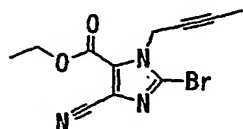
【0231】

実施例115. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-ピペラジン-1-イル

ルー 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフル  
オロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-  
4-カルボン酸 エチルエステル

【化 163】



2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル [CAS No.  
50847-09-1] 16.80 gのエタノール 170 ml 溶液に硫酸 4.5  
6 ml を加え、48時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル 500 ml およ  
び水 200 ml を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧  
濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム 14.

1 g および 2-ブチニルブロミド 8.6 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。酢  
酸エチル 500 ml を加え、水 300 ml で 3 回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和  
水溶液 300 ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-  
酢酸エチル (9 : 1) 溶出分画より、標記化合物 4.09 g を得た。

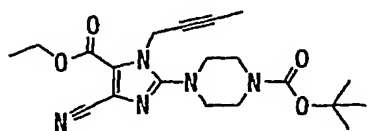
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 5.16 (s, 2H)

【0232】

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1  
H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ  
ル

【化 164】



2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 4.09 g を 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 7.70 g と混合し、150℃に加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物 4.47 g を得た。

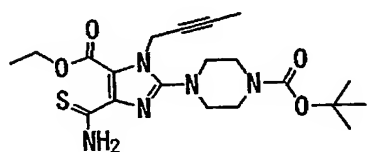
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0233】

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化165】



4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50% 水溶液 5 ml を加え、14時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

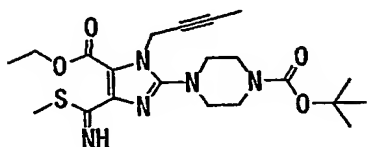
$\delta$  1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)



## 【0234】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル  
 ファニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1  
 -カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化166】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル  
 -1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
 ステル0.58gのジクロロメタン20ml溶液にテトラフルオロホウ酸トリメ  
 チルオキシニウム0.235を加え、室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン5  
 0mlを加え、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液20mlで洗浄し、無水硫酸マ  
 グネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物0.55gを得た。

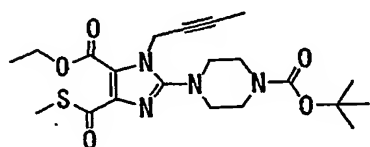
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.39 (s, 3H)  
 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (q,  $J=2$   
 .3Hz, 2H)

## 【0235】

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル  
 ファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボ  
 ン酸 t-ブチルエステル

## 【化167】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニ  
 ルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カル  
 ボン酸 t-ブチルエステル0.55gのエタノール30ml溶液に2N塩酸水

溶液 5 ml を加え、5 時間 60℃ で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル 25 ml および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含んでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-*t*-ブチル 0.256 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1 N 塩酸 10 ml、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.15 g を得た。

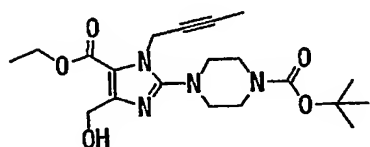
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0236】

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

【化168】



0℃で4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で 4 時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および 0.

5N塩酸50mlを加え、有機層を水50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサノール酢酸エチル(4:1)溶出分画より、原料を0.172g回収し、ヘキサノール酢酸エチル(1:4)溶出分画より、標記化合物0.061gを得た。

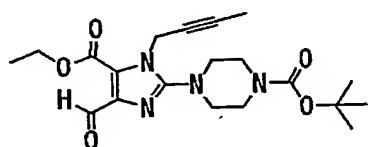
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.75 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0237】

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化169】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.061gのジクロロメタン2ml溶液に二酸化マンガンを0.120gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサノール酢酸エチル(7:3)溶出分画より、標記化合物0.055gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

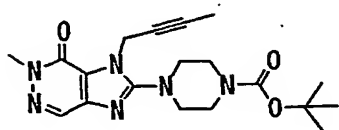
$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 10.36 (s, 1H)

【0238】

h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド

ロー1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化170】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.055 gのエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加え、80℃で15時間、更に130℃で14時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

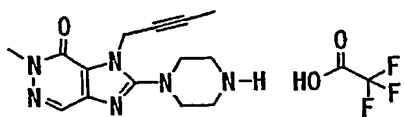
$\delta$  1.52 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 387.4 ( $\text{MH}^+$ )

【0239】

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-ピペラジン-1-イル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化171】



4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.295 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)  
5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.20 (s, 1H)

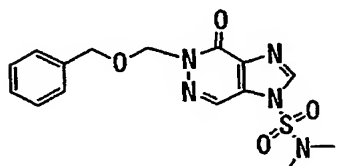
MS  $m/e$  (ESI) 287.09 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0240】

実施例116. 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピ  
ペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン  
-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]  
ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

【化172】



5-ベンジルオキシメチルイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン [CA  
S No 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Mic  
hael J. Halat and Brian A. Otter Jour  
nal of Heterocyclic Chemistry, 21, p  
481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラ  
ト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケ  
ミストリー、21、481頁、1984) 3.04 gのジクロロメタン50 m  
l溶液にトリエチルアミン2.08 g、N, N-ジメチルスルファモイルクロラ  
イド2.80および4-ジメチルアミノピリジン0.22 gを加え、4時間加熱  
還流した。酢酸エチル250 mlを加え、1 N塩酸水溶液50 ml、水素炭酸ナ  
トリウムの飽和水溶液50 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50 mlで順次洗  
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より  
、標記化合物2.86 gを得た。

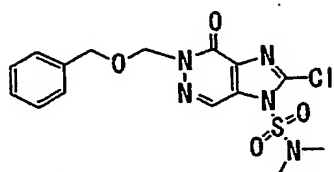
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H)  
8.46 (s, 1H)

【0241】

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ  
イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

【化173】



窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジ  
ヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド3.  
34 gのテトラヒドロフラン150 ml溶液にn-ブチルリチウム5.3 ml (  
2.0モルシクロヘキサン溶液)を加え、1時間 $-78^{\circ}\text{C}$ で攪拌した後、ヘキサ  
クロロエタン3.26 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液を加え、室温まで上  
温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液25 mlを加え、酢酸エチル50 ml  
で抽出した。有機層を水25 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液25 mlで順次  
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画よ  
り、標記化合物2.31 gを得た。

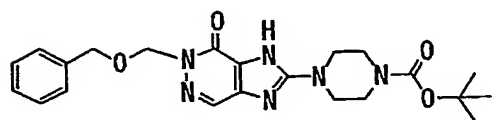
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

【0242】

c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-  
イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸  
t-ブチルエステル

【化174】



窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド 2.31 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.49 g を 150℃ で 2 時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 1.94 g を得た。

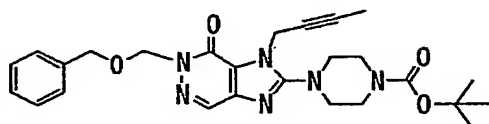
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br.s, 1H)

【0243】

d) 4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化175】



4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.216 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸カリウム 0.74 g および 2-ブチニルブロマイド 0.078 g を加えた。16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を水 20 ml で三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.139 g を得た。

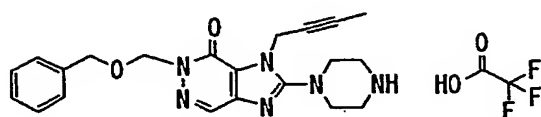
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

【0244】

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-ピペラジン-1-イル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化176】



4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 

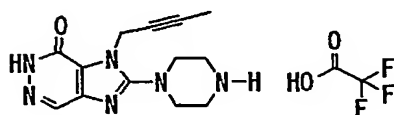
$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 393.28 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0245】

実施例 117. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化177】



窒素雰囲気下、4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロロメタン 8 ml 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。 $-78^\circ\text{C}$  で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン



－メタノールの1：1混合溶媒10mlを加え、－78℃で更に2時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール10mlを加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン3mlに溶解し、2時間過熱還流した。この溶液0.3mlを減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.005gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0246】

【試験例1】

【0247】

DPP IV 阻害作用の測定

反応用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られたDPP-IVを10mμ/mLになるよう溶解し、これを110μl添加した。さらに薬物を15μl添加した後、室温で20分間インキュベーションし、2mMに溶解したGly-Pro-p-nitroanilideを25μl (最終濃度0.33mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は20分とし、1N リン酸溶液25μl加え、反応を停止した。この405nmにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め $\text{IC}_{50}$ を算出した。

【0248】

【表 1】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 1	0.287
実施例 4	0.211
実施例 7	0.401
実施例 9	0.141
実施例 12	0.183
実施例 13	0.125
実施例 16	0.272
実施例 20	0.152
実施例 22	0.170
実施例 29	0.310
実施例 53	0.0469
実施例 64	0.126
実施例 73	0.0334
実施例 76	0.0865
実施例 79	0.0357
実施例 82	0.161
実施例 83	0.0274
実施例 86	0.00408
実施例 88	0.00289
実施例 98	0.00969
実施例 109	1.48
実施例 115	0.185

【0249】

【試験例 2】

正常マウスの耐糖能に対する効果 (in vivo 試験)

動物：雄性 C57BL/6N マウス (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

〔被検化合物の調整及び投与〕

被検化合物は、下表に示した用量で、0.5%メチルセルロース（MC）溶液に懸濁した。この被検化合物とNVP DPP728（米国特許6011155号）の懸濁液もしくは、溶媒対照群である0.5%MC溶液を10mL/kgの容量で経口投与し、その30分後に、グルコース溶液を10mL/kgの容量で経口投与した。グルコースは、2g/kgの用量で経口投与した。

【0250】

〔採血および血糖値の測定〕

被検物質およびNVP DPP728の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後30、60、120分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液10μLを採取し、直ちに0.6M過塩素酸140μLに混合する。遠心分離（1500g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン（株））して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。

【0251】

結果：

0.5%MC溶液、NVP DPP728及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から120分後までの血糖－時間曲線下面積（ $AUC_{0-120}$ ；Area Under the Curve）を算出した。0.5%MC溶液投与群の $AUC_{0-120}$ を100%、NVP DPP728（10mg/kg）投与群の $AUC_{0-120}$ を0%としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。

【0252】

耐糖能改善度（%）＝（被検化合物の $AUC_{0-120}$ －NVP DPP728（10mg/kg）投与群の $AUC_{0-120}$ ）／（0.5%MC溶液投与群の $AUC_{0-120}$ －NVP DPP728（10mg/kg）投与群の $AUC_{0-120}$ ）×100

この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

【0253】

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、0.1～10 (mg/kg) の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

## 【発明の効果】

本発明により、DPP IV 阻害作用を示す縮合イミダゾール誘導体を提供することができた。

したがって本発明における縮合イミダゾール誘導体は、例えば糖尿病治療剤、肥満治療剤、高脂血症治療剤、AIDS 治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。

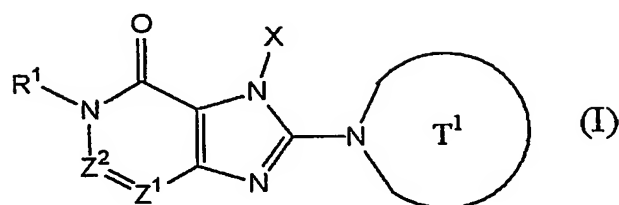
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたDPPIV阻害作用を示す新規化合物の提供。

【解決手段】 一般式

【化1】



〔式中、 $T^1$  は環中 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 6 ～ 12 員複素環を意味する； $X$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基などを意味する； $Z^1$  および  $Z^2$  はそれぞれ独立して、窒素原子または式  $-CR^2-$  で表わされる基を意味する； $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基などを意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【選択図】                      なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-209373
受付番号	50201054023
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 7月23日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日	1990年 8月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都文京区小石川4丁目6番10号
氏 名	エーザイ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**